

ROBERTA SAVARIS DONDONI

**CRANIOFARINGEOMA NA INFÂNCIA: SINAIS, SINTOMAS E
ALTERAÇÕES HORMONAIS ANTES E APÓS O TRATAMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, com área de concentração em Endocrinologia Pediátrica.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Margaret Cristina da Silva Boguszewski.

Curitiba

2008

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pois sem Ele nada seria possível... e à minha família...

Ao meu marido e minha filha, por trazerem tanto amor e felicidade à minha vida, tornando os meus dias mais significativos e belos.

Aos meus pais, por terem sempre segurado a minha mão e mostrado o caminho a trilhar.

Ao meu irmão, por ter sido sempre um exemplo a ser seguido.

AGRADECIMENTOS

A autora agradece às pessoas e instituições que colaboraram para que esta dissertação se concretizasse.

À Professora Dr^a. Margaret C. S Boguszewski, orientadora desta dissertação e também de minha formação em endocrinologia pediátrica. Pelo incentivo à pesquisa, à busca do conhecimento científico. Uma grande mulher, pesquisadora reconhecida e respeitada, pessoa simples, amiga, formadora de opinião, um exemplo a ser seguido. Agradeço o incansável auxílio e dedicação na conclusão deste projeto, fazendo muito mais do que o necessário, sempre indicando a direção a seguir.

Ao Professor Dr. Romolo Sandrini Neto, sempre preocupado em ensinar e demonstrar a todos que a formação médica deve ir muito além do conhecimento. Pioneiro na construção da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, que se tornou um grande centro às custas de muito trabalho, competência e dedicação. Este lugar que aprendi a respeitar e amar de todo o meu coração é a minha segunda casa, um lugar onde fui muito feliz.

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, verdadeiro mestre, exemplo de profissional, de caráter, sempre incansável, com uma resposta para todas as dúvidas, incentivando o crescimento. Sempre preocupado com a boa formação de cada aluno, estagiário, residente. Obrigada por ter passado adiante seus conhecimentos, por deixar de lado momentos de lazer para ensinar sua arte aos mais jovens e nos fazer sentir orgulho de dizer “Eu sou da UEP”.

À Professora Dr^a. Suzana Nesi-França, pela participação na minha formação na endocrinologia pediátrica, pelo incentivo de meu crescimento. Obrigada por ser a profissional que é, competente, estudiosa, dedicada, amiga, pessoa muito importante para mim nesses anos de UEP.

À Professora Dr^a. Rosana Marques-Pereira, pela seriedade, competência e dedicação demonstrada com cada paciente.

Ao Professor Dr. César Luiz Boguszewski, chefe do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR) e do Ambulatório de Neuroendocrinologia da UFPR. Agradeço o apoio para a avaliação dos pacientes e de seus prontuários, bem como as valiosas sugestões, que com certeza acrescentaram qualidade a este trabalho.

À Professora Dr^a. Mônica Nunes Lima Cat, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo esforço dispendido para enriquecimento desta dissertação.

Ao Departamento de Pediatria, pela oportunidade de aperfeiçoamento profissional.

Ao Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), ao ambulatório de Neuroendocrinologia,

pela excelente qualidade de atendimento aos doentes, possibilitando a coleta de todas as informações necessárias dos prontuários dos pacientes.

À Assistente Social Francisca de Lara, fundamental para o atendimento médico adequado e apoio às famílias das crianças com doenças endócrinas.

Às minhas amigas/irmãs Ana Vladia, Flaviana e Gigliola, pela amizade construída ao longo dos anos, pelos laços, cumplicidade e histórias vividas, que levo dentro de mim por toda a minha vida.

Aos amigos da UEP Adriane, Keiko, Lethusa, Lícia, Mariana, Juliana, Lucianna, Rodrigo e Alexandre pelo companheirismo e mútuo aprendizado.

À Neusa, secretária da UEP, sempre amiga, com um sorriso espontâneo, uma mãe para muitos. Obrigada pelo auxílio e força desde o início, em 2003, quando a especialização ainda era um sonho. À Verinha, Marília, Marli, Dirce, Mariângela, Terezinha e Anita, sempre eficientes, alegres, tornando possível o bom andamento da residência médica.

Aos meus sogros Paulo Cezar e Salete, pelo carinho, apoio e auxílio a fim de que eu pudesse concluir a dissertação.

Aos meus pais, por simplesmente serem tudo para mim, meus maiores exemplos de vida, meus amigos, meus protetores, meu porto seguro; e ao meu irmão, por ter sido sempre tão importante na minha vida.

Ao meu marido, por ser meu grande amor, meu companheiro, meu amigo, por ser muito mais do que eu sonhava... e por ser o pai da minha Isabel.

À minha filha Isabel, meu doce amor, que deu novo sentido à minha vida.

Aos pacientes que permitem a nossa busca pelo conhecimento.

À Deus, por ter me amado tanto ao ponto de ter dado a vida de Seu Filho por mim, por ter me permitido viver todos estes caminhos, realizar muitos sonhos, abandonar poucos, amar, sofrer, crescer e amadurecer.

RESUMO

Introdução: O craniofaringeoma (CRF) é um tumor benigno, porém de comportamento agressivo, cujos efeitos sobre o eixo hipotálamo-hipofisário podem resultar em grande morbidade. **Objetivos:** Avaliar as manifestações clínicas e alterações hormonais pré e pós-tratamento nos pacientes com CRF atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. **Métodos:** O estudo foi desenvolvido em duas etapas: 1 - Análise retrospectiva dos prontuários de 38 pacientes (14 meninas) com CRF; 2 - Estudo prospectivo com avaliação clínica e laboratorial. **Resultados:** Etapa 1 - A média de idade no diagnóstico do tumor foi 10,4 anos (3,2 – 22,0). Os principais achados no diagnóstico foram cefaléia (73,7%), comprometimento da visão (55,2%), diminuição do crescimento (44,7%) e sinais de hipertensão intracraniana (31,6%). Dois pacientes apresentavam CRF calcificado e não foram operados. Dos 36 pacientes operados, a ressecção foi total em 38,9% (14/36) e parcial em 61,0% (22/36). Metade dos com ressecção parcial recebeu radioterapia (RT) adjuvante. Dos 14 pacientes com ressecção total do tumor, 4 (28,6%) apresentaram recorrência da doença. Dos 22 pacientes com ressecção parcial, 11 (50,0%) necessitaram nova cirurgia por crescimento do tumor, sendo que 7 (63,6%) não haviam recebido RT adjuvante. Dos 19 pacientes com avaliação hormonal no diagnóstico, 94,7% apresentava deficiência de GH, 36,8% deficiência de TSH e 31,6% de FSH e LH. As deficiências de ACTH, ADH e PRL ocorreram em 21,0% dos pacientes. Após a cirurgia as deficiências ocorreram na seguinte frequência: GH em 97,0%, TSH em 88,9%, ACTH em 80,5%, LH e FSH em 77,4% e ADH em 75,0%. A mediana do escore Z da estatura no diagnóstico foi de -2,83 (-5,99 a +0,59) e 67,0% dos pacientes apresentavam escores Z menor que -2,0. Dos 37 pacientes com deficiência de GH, 9 não receberam tratamento com GH e a mediana do escore Z da estatura adulta foi de -2,45 (-4,49 a -1,28), significativamente menor do que a mediana de -0,93 (-5,45 a +1,68) dos 19 que receberam GH ($p = 0,02$). Quanto ao IMC, dos 36 pacientes submetidos a cirurgia, 6 evoluíram com sobrepeso (16,6%) e 9 com obesidade (25,0%). O uso de GH não alterou o IMC. Etapa 2 - 19 pacientes realizaram Teste Oral de Tolerância à Glicose. A glicemia de jejum média foi de 90,3 mg/dl (76,0 a 107,0 mg/dl), sendo maior nos pacientes com IMC alterado comparado com IMC normal (97,6 mg/dl versus 86,0 mg/dl, $p = 0,01$). Os valores respectivos para o HOMA-IR foram 5,1 versus 1,1 ($p = 0,02$). O perfil lipídico foi avaliado em 29 pacientes e não foram encontradas diferenças quando os pacientes foram separados por IMC ou uso de GH. **Conclusões:** a) os sinais e sintomas clínicos são pouco valorizados, ocasionando atraso no diagnóstico; b) a ressecção parcial do tumor associada à RT adjuvante mostrou resultados semelhantes aos da ressecção total; c) a deficiência de GH não tratada resulta em estatura abaixo do alvo familiar; d) a glicemia de jejum e o HOMA-IR aumentam com aumento do IMC; e) o perfil lipídico não sofreu influência do IMC ou uso de GH.

Palavras-chave: Craniofaringeoma. Hormônio de Crescimento. Tratamento com hormônio de crescimento. Estatura Final.

ABSTRACT

The craniopharyngioma (CRF) is a benign tumor, however of aggressive behavior. The effects of CRF and of its treatment on the hypothalamic-pituitary axis can result in great morbidity. **Objective:** to evaluate the clinical manifestations and hormonal alterations before and after treatment in patients with CRF assisted at the Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) of the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná. **Methods:** The study was developed in two steps. 1 - A retrospective analysis of the clinical records of 38 patients (14 females) with CRF and 2 - A prospective study with clinical and biochemical evaluation. **Results:** Step 1 - the mean age at the tumor diagnosis was 10,4 years \pm 4,1. The main signs and symptoms at the diagnosis were headache (73,7%), a vision compromising condition (55,2%), growth failure (44,7%) and signs of intracranial hypertension (31,6%). Two patients presented calcified CRF and were not submitted to surgery or radiotherapy (RT). 38,9% out of 36 patients had a complete resection of the tumor (14/36) and 61,0% (22/36) had a partial resection. Half of the patients with partial resection received supporting RT. 4 out of 14 patients with total resection (28,6%) presented recurrence of the tumor. 11 out of 22 patients with partial resection (50,0%) were submitted to a new surgical procedure due to growth of the tumor, and 7 of them (63,6%) had not received supporting RT before. The hormonal deficiencies at the diagnosis were evaluated in 50,0% of the patients, and GH deficiency was the most frequent (94,7%), followed by TSH (36,8%) and FSH and LH deficiencies (31,6%). The deficiencies of ACTH, ADH and PRL happened in 21,0% of the patients. After surgery, the occurrence of deficiencies were: GH in 97,0%, TSH in 88,9%, ACTH in 80,5%, LH and FSH in 77,4% and ADH in 75,0%. Height was presented as Z score. Median Z score at the diagnosis was -2,83 (-5,99 to +0,59) and 67% of the patients presented short stature (Z score < -2,0). 9 out of 37 patients with GH deficiency did not receive GH treatment and their median height Z score at adult life was -2,45 (-4,49 to -1,28), lower than the median value of -0,93 (-5,45 to +1,68) of the 19 who received GH treatment ($p = 0,02$). Six of the 36 patients submitted to surgery evolved with overweight (16,6%) and 9 with obesity (25,0%). The use of GH did not influence BMI. Step 2 - 19 patients accomplished the TOTG. Mean fast glicemia was 90,3 mg/dl (76,0 to 107,0 mg/dl), higher in the patients with altered BMI compared with those with normal BMI (97,6 versus 86,0 mg/dl, $p = 0,01$). The respective values for HOMA-IR were 5,1 and 1,1 ($p = 0,02$). The evaluation of the lipidic profile was possible in 29 patients, without significant differences regarding BMI or use of GH. **Conclusions:** a) the signs and clinical symptoms were not valued much, causing delay in the diagnosis of the disease; b) the partial resection of the tumor associated with supporting RT showed similar results to the complete resection of the tumor; c) patients with GH deficiency without GH treatment presented adult height below the mean parental height; d) the fast glicemia and HOMA-IR increases with the increase in BMI; e) the lipidic profile did not suffer influence of BMI or treatment with GH.

Key words: Craniopharyngioma. Growth Hormone. Growth Hormone Treatment. Final Stature.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FOTOGRAFIA 1	-	RESSONANCIA MAGNÉTICA DE CRANIOFARINGEOMA INTRA-/SUPRASELAR	17
FOTOGRAFIA 2	-	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRANIOFARINGEOMA SUPRASELAR.....	18
FOTOGRAFIA 3	-	RESSONÂNCIA DE CRANIOFARINGEOMA CÍSTICO MULTILOBAR.....	18
FIGURA 1	-	CRANIOFARINGEOMA ADAMANTINOMATOSO.....	21
FIGURA 2	-	CRANIOFARINGEOMA PAPILAR.....	22
FOTOGRAFIA 4	-	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA - CRANIOFARINGEOMA CALCIFICADO DE PACIENTE ACOMPANHADO NA UEP...	55
FIGURA 3	-	TRATAMENTO INSTITUÍDO E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA.....	56
FIGURA 4	-	ESTATURA FINAL DOS PACIENTES TRATADOS E NÃO TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO E DOS PACIENTES COM TRATAMENTO REGULAR E IRREGULAR.....	62
FIGURA 5	-	EVOLUÇÃO DO IMC APÓS A REALIZAÇÃO DO TRATAMENTO NOS PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA. IMC (ÍNDICE DE MASSA CORPORAL).....	63
FIGURA 6	-	NÍVEL DE GLICEMIA E HOMA-IR DE ACORDO COM O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	65
FIGURA 7	-	PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA DE ACORDO COM O USO OU NÃO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO.....	68

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DEFICIÊNCIAS HORMONAIS ENCONTRADAS E LOCALIZAÇÃO DO TUMOR NOS 19 PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA INVESTIGADOS ANTES DO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.....	53
TABELA 2 - IDADE E ESCORE Z DA ESTATURA NA 1ª CONSULTA E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DOS PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE GH.....	58
TABELA 3 - AVALIAÇÃO DA ESTATURA DOS PACIENTES NÃO TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO E DIFERENÇA ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DO PACIENTE E O ESCORE Z DA ESTATURA ALVO (DIF Z) NA ÚLTIMA CONSULTA.....	59
TABELA 4 - IDADE (DECIMAL) E ALTURA (ESCORE Z) DOS PACIENTES DEFICIENTES DE GH TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM DIFERENTES MOMENTOS DO ACOMPANHAMENTO.....	61
TABELA 5 - PERCENTIL DO IMC, USO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO E CONCENTRAÇÕES DE COLESTEROL TOTAL, HDL, LDL E TRIGLICERÍDEOS NOS PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	- <i>adrenocorticotropic hormone</i> (hormônio adrenocorticotrófico)
ADH	- <i>antidiuretic hormone</i> (hormônio antidiurético)
AgRP	- <i>agouti related protein</i> (peptídeo relacionado à cepa agouti)
APC	- adenomatous polyposis coli
ATP	- <i>adenosine 5'-triphosphate</i> (adenosina trifosfato)
Camp	- <i>cyclic adenosine monophosphate</i> ou <i>3'-5'-cyclic adenosine monophosphate</i> (adenosina monofosfato)
CART	- fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente
CRF	- craniofaringeoma
CSW	- <i>cerebral salt-wasting syndrome</i> (perda cerebral de sal)
CT	- colesterol total
DI	- diabetes insípido
DWI	- <i>diffusion image</i> (seqüência de ressonância magnética)
E	- estatura
FLAIR	- <i>free liquid attenuated inversion recovery</i> (seqüência de ressonância magnética)
FSH	- <i>follicle-stimulating hormone</i> (hormônio folículo-estimulante)
GH	- <i>growth hormone</i> (hormônio de crescimento)
GRE	- <i>gradiente recalled echo</i> (seqüência de ressonância magnética)
GSK-3	- quinase sintase glicogênio-3
Gy	- gray
HDL-c	- <i>high-density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade-colesterol)
HOMA - IR	- <i>homeostatic model assessment</i>
IDF	- <i>International Diabetes Federation</i>
IGF-1	- <i>insulin-like growth factor-1</i>
IGFBP-3	- <i>insulin-like growth factor binding protein-3</i>
IMC	- índice de massa corporal
KIGS	- <i>Pfizer International Growth Database</i>
LDL-c	- <i>low-density lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade-colesterol)

LEF	- <i>lymphoid enhancing factor</i>
LH	- <i>luteinizing hormone</i> (hormônio luteinizante)
α -MSH	- peptídeo de melanocortina
NPY	- neuropetídeo Y
Ob-Rb	- receptor longo da leptina
PIF	- <i>prolactin inhibitor factor</i> (fator inibitório hipotalâmico)
POMC	- pro-opiomelanocortina
PRL	- prolactina
RM	- ressonância magnética
RT	- radioterapia
SEMPR	- Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
SIADH	- síndrome de liberação inapropriada do hormônio antidiurético
SM	- síndrome metabólica
TAC	- tomografia computadorizada
TCF	- <i>T cell factor</i>
TG	- triglicerídeos
T1	- tempo 1 de relaxamento na ressonância magnética
T3	- triiodotironina
T4	- tiroxina ou tetraiodotironina
TOTG	- teste oral de tolerância à glicose
TSH	- <i>thyroid stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireóide)
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VMH	- <i>ventromedial hypothalamus</i> (hipotálamo ventromedial)
WHO	- <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)

LISTA DE SÍMBOLOS

%	-	porcentagem
β	-	beta
\pm	-	mais ou menos
α	-	alfa
\downarrow	-	diminuído
\uparrow	-	aumentado
<	-	menor que
>	-	maior que
=	-	igual a
\div	-	sinal de divisão

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 CRANIOFARINGEOMA	16
2.1.1 Epidemiologia	18
2.1.2 Histopatologia	20
2.1.3 Genética	22
2.1.4 Manifestações Clínicas e Alterações Hormonais	24
2.1.5 Diagnóstico por Imagem	27
2.1.6 Tratamento	29
2.1.7 Alterações Hormonais após o Tratamento	34
2.2 OBESIDADE	37
2.3 ALTERAÇÕES PSÍQUICAS	38
2.4 SOBREVIVÊNCIA E QUALIDADE DE VIDA	39
2.5 RECORRÊNCIA	39
2.6 CRANIOFARINGEOMA E TERAPIA COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO	41
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	44
3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO	44
3.1.1 Critérios de Exclusão	44
3.2 ÉTICA EM PESQUISA	45
3.3 DESENHO DO ESTUDO	45
3.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DA PUBERDADE	45
3.4.1 Estatura	45
3.4.2 Estatura Alvo	46
3.4.3 Índice de Massa Corporal	46
3.4.4 Puberdade	47
3.5 AVALIAÇÃO LABORATORIAL	47
3.5.1 Dosagens Hormonais	47
3.5.2 Teste Oral de Tolerância à Glicose	49
3.5.3 Perfil Lipídico	50

3.6 REGISTRO DOS DADOS.....	50
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	50
4 RESULTADOS.....	51
4.1 DIAGNÓSTICO.....	51
4.1.1 Imagem.....	51
4.1.2 Patologia.....	52
4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NO DIAGNÓSTICO.....	52
4.3 ALTERAÇÕES HORMONAIS PRÉ-TRATAMENTO.....	53
4.4 TRATAMENTO E EVOLUÇÃO DO TUMOR.....	54
4.5 ALTERAÇÕES HORMONAIS PÓS-TRATAMENTO.....	56
4.6 AVALIAÇÃO FÍSICA APÓS O PROCEDIMENTO.....	57
4.6.1 Estatura.....	57
4.6.2 Peso e IMC (Índice de Massa Corporal).....	62
4.7 AVALIAÇÃO PROSPECTIVA.....	63
4.7.1 Convocação dos Pacientes.....	64
4.7.2 Teste Oral de Tolerância à Glicose.....	65
4.7.3 Perfil Lipídico.....	66
4.7.4 Síndrome Metabólica.....	69
5 DISCUSSÃO.....	70
5.1 DEFICIÊNCIAS HORMONAIS AO DIAGNÓSTICO.....	71
5.2 TRATAMENTO.....	72
5.3 AVALIAÇÃO FÍSICA APÓS O PROCEDIMENTO.....	73
5.3.1 Estatura e Tratamento com Hormônio de Crescimento.....	73
5.3.2 Hiperfagia, Obesidade e Síndrome Metabólica.....	74
5.4 AVALIAÇÃO PROSPECTIVA.....	76
5.4.1 Teste Oral de Tolerância à Glicose.....	76
5.4.2 Perfil Lipídico.....	77
6 CONCLUSÕES.....	78
REFERÊNCIAS.....	79

1 INTRODUÇÃO

Os tumores cerebrais são as neoplasias sólidas mais freqüentes em crianças e também a maior causa de óbito por neoplasia sólida na faixa etária pediátrica. Com os avanços terapêuticos atuais, a sobrevida média em cinco anos é de 65%. Entre os tumores cerebrais, os mais freqüentes são os da glia, sendo os astrocitomas os mais comuns (52,0%), seguidos pelos meduloblastomas (21,0%), ependimomas (9,0%) e craniofaringeomas (3,4%) (SKLAR, 2002).

O craniofaringeoma é um tumor relativamente incomum, com padrão radiográfico e histológico peculiar, bem como uma origem embriológica característica. É a neoplasia intracraniana de origem não neuro-epitelial mais comum na infância, cujos efeitos sobre o cérebro e sobre o eixo hipotálamo-hipofisário podem resultar em grande morbidade, a despeito de ser classificado como um tumor benigno. Pode apresentar comportamento agressivo e levar a sérias complicações por hipertensão intracraniana e lesão do sistema nervoso central, além de causar alterações do comportamento, dificuldade de aprendizado, déficit de atenção e uma maior tendência à obesidade. As desordens endócrinas são importantes, muitas vezes presentes já na época do diagnóstico do tumor. Interferem na sobrevida com impacto negativo no crescimento, composição corporal, fertilidade, qualidade de vida, morbidade e mortalidade. Por apresentar crescimento lento e silencioso ao longo do tempo, muitas vezes ocorre demora em seu diagnóstico, resultando em destruição tecidual progressiva e maior dificuldade para sua remoção completa, além de um maior risco de lesão das estruturas anatomicamente próximas.

O manejo ideal deste tumor permanece motivo de muitos debates, sendo que o interesse científico é crescente, instigando os maiores investigadores, afirmação esta bem compreendida pela citação de Rutka: “Talvez não haja outro tumor primário que evoque maior paixão, emoção, e como resultado, controvérsias, do que o Craniofaringeoma” (RUTKA, 2002).

1.1 OBJETIVOS

- a) Avaliar as manifestações clínicas e alterações hormonais pré e pós-tratamento nos pacientes com Craniofaringeoma atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e comparar com os achados descritos na literatura;
- b) Avaliar os diferentes tipos de tratamento utilizados e relacioná-los à taxa de recidiva tumoral;
- c) Avaliar a estatura final e correlacionar com o tratamento instituído;
- d) Avaliar o metabolismo da glicose e correlacionar com dados antropométricos e perfil hormonal;
- e) Avaliar o perfil lipídico e correlacionar com o uso de hormônio de crescimento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CRANIOFARINGEOMA

O craniofaringeoma é um tumor raro, histologicamente benigno e de crescimento lento ao longo dos anos. Rathke, em 1832, descreveu o desenvolvimento do lobo anterior da hipófise como sendo originário de um divertículo ectodérmico. Em 1904, Erdheim descobriu que a origem do craniofaringeoma se devia a uma involução incompleta do ducto faríngeo-hipofisário, denominando-o tumor do ducto hipofisário. Subsequentemente, muitos outros nomes foram utilizados para a descrição deste tumor, como tumor da bolsa de Rathke, adamantinoma, ameloblastoma, colestotoma, tumor do ducto hipofaríngeo epitelial e cisto supra-selar.

Cem anos após, Harvey Cushing¹ introduziu o conceito de que este tumor seria originário de restos celulares epiteliais decorrentes de um fechamento imperfeito do ducto craniofaríngeo, denominando-o de Craniofaringeoma. Cushing ainda descreveu sua experiência pessoal com estes tumores em seu texto *Intracranial Tumours*, classificando-o como o tumor intracraniano de comportamento mais severo (*apud* DIPATRI; PRABHU, 2005; MAY *et al.*, 2006).

A despeito da aparência microscopicamente benigna, pode ser clinicamente agressivo devido a sua localização e adesão a estruturas vitais adjacentes, motivos pelos quais muitos autores o consideram como tendo comportamento maligno.

A classificação da WHO (*World Health Organization*) foi criada na década de 50 para estabelecer e classificar os tumores humanos em uma graduação aceita e usada mundialmente. O grau do tumor é um fator chave que influencia a escolha da terapia, particularmente para determinar o uso de radiação adjuvante e protocolos específicos de quimioterapia. A classificação da WHO para os tumores do sistema nervoso central inclui um esquema de graduação através de uma “escala de malignidade” englobando uma ampla variedade de neoplasias ao invés de um sistema de graduação histológica (LOUIS *et al.*, 2007).

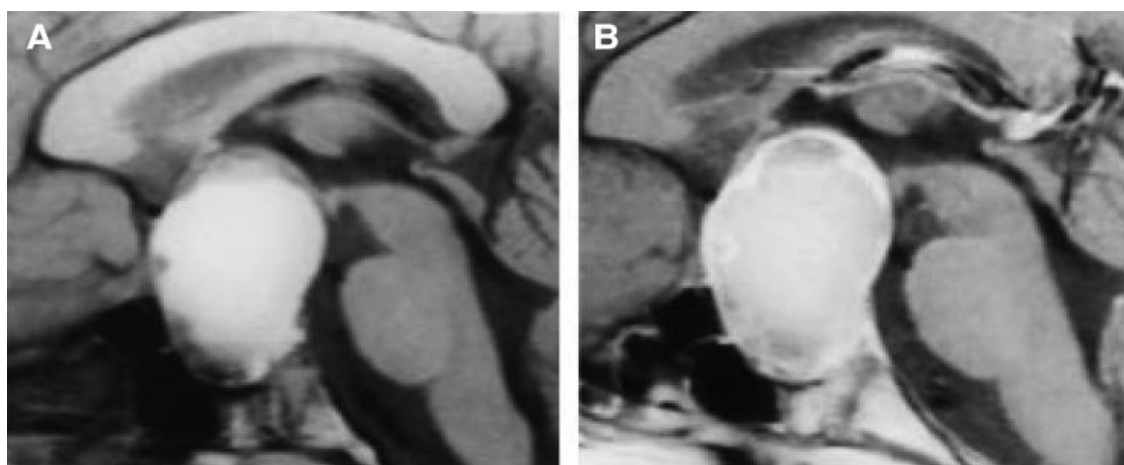
¹ CUSHING, H. Intracranial Tumors. Notes Upon A Series Of Two Thousand Verified Cases With Surgical Mortality Percentages Pertaining Thereto.

Segundo ela, o craniofaringeoma é classificado como tumor de grau I, caracterizado por apresentar um baixo potencial de atividade proliferativa com possibilidade de cura após a ressecção cirúrgica isolada (LOUIS *et al.*, 2007).

O craniofaringeoma deriva de remanescentes epiteliais da bolsa de Rathke estendendo-se para a região hipotalâmica e hipofisária, podendo ser intra-selar (6,0 a 25,0%), onde radiologicamente mimetiza um adenoma hipofisário, exclusivamente extra-selar (20,0 a 40,0%), ou a combinação de ambos (53,0 a 75,0%) (LAFFERTY; CHROUSOS, 1999; KARAVITAKI *et al.*, 2006). Muito mais raramente pode surgir no III ventrículo (MATTHEWS, 1983), IV ventrículo (SHAH; BHADURI; MISRA, 2007) rinofaringe, osso esfenóide, seio etmoidal, área intraquiasmática, glândula pineal, fossa craniana posterior, ângulo cerebelo-pontino ou na porção mediana do mesencéfalo (AKIMURA *et al.*, 1989; HAUPT *et al.*, 2006; KARAVITAKI *et al.*, 2006).

Ainda com relação à localização, existe um grande número de classificações sugeridas. Hoffman (1994) subdividiu os tumores em quatro categorias: craniofaringeoma selar (confinado à sela túrcica ou protruindo-se apenas a uma curta distância do diafragma selar); craniofaringeoma pré-quiasmático (crescimento proeminente resultando em compressão do quiasma óptico e porção horizontal da artéria anterior em direção superior e posterior), craniofaringeoma retro-quiasmático (com crescimento em direção ao terceiro ventrículo e comprimindo o quiasma óptico contra o tubérculo selar) e craniofaringeoma gigante (com várias direções de crescimento inclusive fossa posterior).

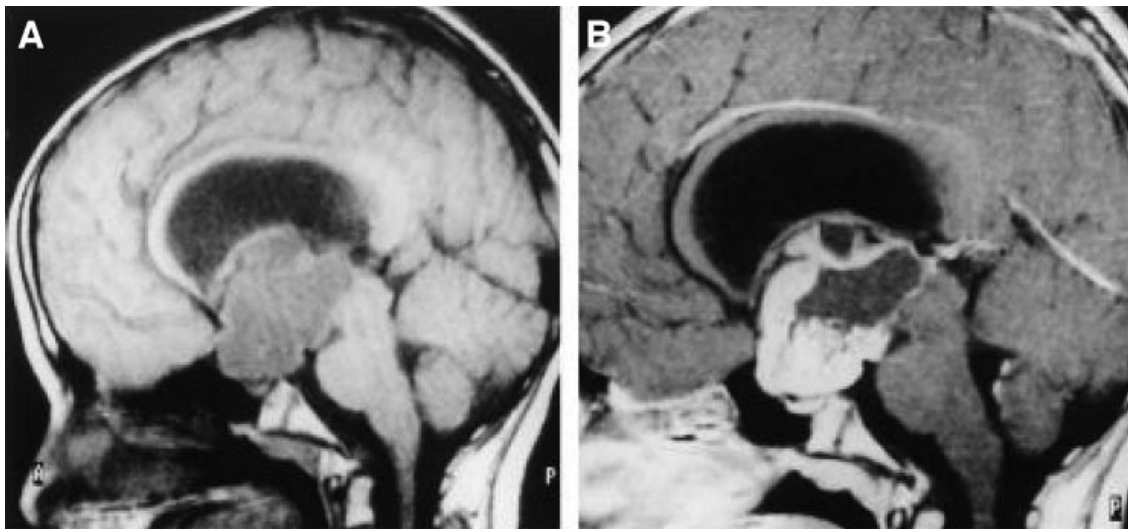
As figuras 1, 2 e 3 ilustram algumas localizações de craniofaringeoma.



FOTOGRAFIA 1 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRANIOFARINGEOMA INTRA-/SUPRASELAR

FONTE: KARAVITAKI *et al.* (2006)

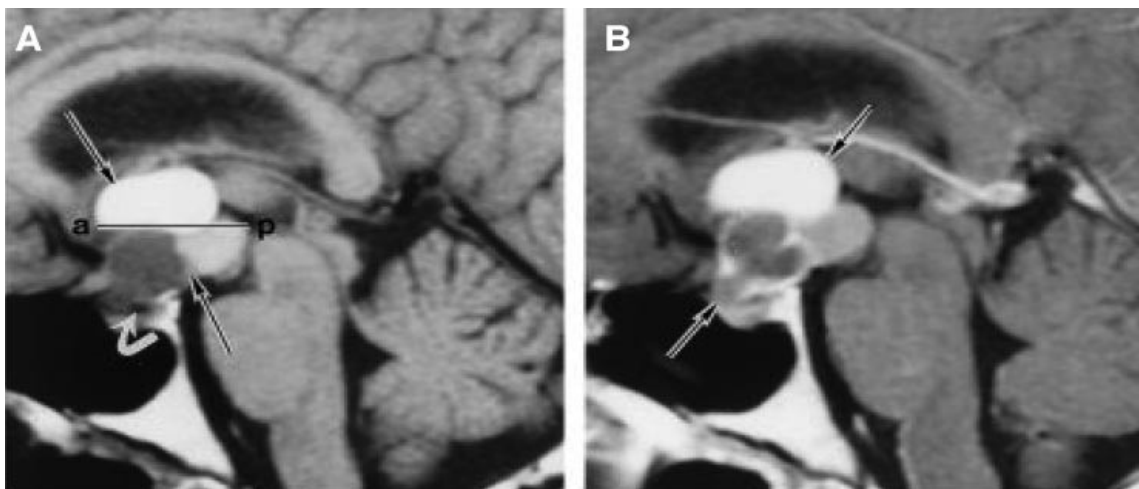
NOTA: corte sagital em T1 sem (A) e com contraste (B).



FOTOGRAFIA 2 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRANIOFARINGEOMA SUPRASELAR COM ÁREAS CÍSTICAS PERIFÉRICAS

FONTE: KARAVITAKI *et al.* (2006)

NOTA: corte sagital em T1 sem (A) e com contraste (B).



FOTOGRAFIA 3 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRANIOFARINGEOMA CÍSTICO MULTILOBAR

FONTE: KARAVITAKI *et al.* (2006)

NOTA: (corte sagital em T1) sem (A) e com contraste (B)

2.1.1 Epidemiologia

Estudos epidemiológicos sobre craniofaringeoma são raros, em parte devido à baixa incidência e em parte devido à discussão a respeito de sua natureza benigna, já que pode apresentar comportamento agressivo. A baixa incidência torna-se irrelevante uma vez que o craniofaringeoma é o tumor mais comum da região hipotálamo/hipofisária, responsável por 80-90% dos tumores localizados na hipófise (MAY *et al.*, 2006). A incidência anual fica em torno de 0,5 a 2,5 casos por milhão de habitantes. Em alguns países ocidentais apresenta frequência relativa de 0,8 a 4,6%, com predileção para as raças negra e asiática. A frequência é de 2,7 a 7,9%/ano entre caucasianos, com elevação para 15,0% entre crianças japonesas e 38,0% entre nigerianas (HAUPT *et al.*, 2006). Na faixa etária pediátrica, é o terceiro tumor intracraniano mais prevalente, compreendendo até 13,0% dos tumores intracranianos em idade inferior a 14 anos, com pico de incidência aos sete anos de idade (KARAVITAKI *et al.*, 2005; LAFFERTY; CHROUSOS, 1999; BUNIN *et al.*, 1998).

Os estudos de incidência em diferentes populações mostram resultados variados. BUNIN *et al.*, em 1998, utilizando três registros populacionais - *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS), *Greater Delaware Valley Pediatric Tumor Registry* (GDVPTR) e *University of Southern Califórnia/Los Angeles County Câncer Surveillance Program* (CSP), mostraram uma incidência de craniofaringeoma para os sexos masculino e feminino respectivamente de 0,13 e 0,12/100.000 habitantes por ano, sem diferença entre as raças caucasiana e afro-americana. Na Itália, a incidência é de 1,4/1000.000 por ano segundo o *Childhood Câncer Registry of Piedmont* (RTI), semelhante à incidência nos Estados Unidos, de 1,3/1000.000 por ano (HAUPT *et al.*, 2006). Kadri *et al.* (2005), ao avaliar a incidência de tumores cerebrais na infância na Síria, encontraram o craniofaringeoma como sendo o terceiro tumor do SNC mais comum na infância, ocorrendo em 14,1% das 367 crianças estudadas. Uma metanálise envolvendo quinze países mostrou uma incidência de 7,3% em 10582 crianças com tumor cerebral (KADRI; MAWLA; MURAD, 2005).

Quanto à faixa etária, observa-se uma distribuição bimodal, com um pico de incidência em crianças entre cinco e 14 anos de idade e outro entre os 50 e 74 anos, embora possa ser diagnosticado em qualquer faixa etária. Não parece haver diferença quando a incidência é avaliada para o gênero (BUNIN *et al.*, 1998; LOSA *et al.*, 2004; HAUPT *et al.*, 2006, MAY *et al.*, 2006).

2.1.2 Histopatologia

Existem duas teorias quanto à origem embrionária do tumor. A teoria embriogenética sugere a origem do craniofaringeoma adamantinomatoso a partir dos remanescentes epiteliais do ducto craniofaríngeo ou bolsa de Rathke. Alguns autores se opõem a esta teoria, principalmente no que se refere aos craniofaringeomas papilíferos, e sugerem que estes seriam originários de uma metaplasia de células da adeno-hipófise ou de seu assoalho – a teoria metaplásica (MILLER, 1994, PRABHU; BROWN, 2005, KARAVITAKI *et al.*, 2006).

Histologicamente, o craniofaringeoma pode ser classificado nos subtipos adamantinomatoso e papilar (este, com padrão exclusivamente escamoso), sendo que variantes entre as duas linhagens têm sido descritas. Em 1973, Kahn *et al.* sugeriram que o craniofaringeoma papilar teria melhor prognóstico do que o adamantinomatoso. Posteriormente, outros autores observaram que o comportamento se correlacionava com as características histológicas, porém com muitas divergências de resultados (KAHN *et al.*, 1973; GIANGASPERO *et al.*, 1984; CROTTY *et al.*, 1995; WEINER *et al.*, 1994).

O craniofaringeoma subtipo adamantinomatoso (Figura 1) geralmente é circunscrito, mas não encapsulado, aderindo tipicamente a estruturas neurais e vasculares da base do cérebro. A porção externa é macia, lobulada de forma irregular, de coloração acinzentada, podendo conter tecido fibroso e necrótico. Apresenta padrão epitelial complexo, com lóbulos e espaços císticos contendo uma solução lipídica rica em colesterol. A porção sólida contém grupos de células epiteliais colunares organizadas em paliçada, que formam espirais ou folhas, com o epitélio composto por uma camada basal distinta formada por pequenas células com núcleo escurecido e citoplasma pequeno, uma camada intermediária de espessura variável contendo células estelares ao acaso e uma última camada de revestimento no interior do lúmen do cisto formada por células grandes, planas e queratinizadas. Nódulos de queratina e calcificações são indicadores deste subtipo, que apresenta margens pontiagudas e irregulares, freqüentemente fundindo-se numa zona periférica de gliose reativa, com formação abundante de fibras de *Rosenthal* no tecido cerebral adjacente e nas estruturas vasculares. Esta formação faz com que

seja facilmente confundido com um glioma. Acomete principalmente crianças e adolescentes (MILLER, 1994; KARAVITAKI *et al.*, 2006).

Já o subtipo papilar macroscopicamente tende a ser sólido ou misto com componentes císticos e sólidos, raramente calcificado. Não apresenta os achados clássicos do subtipo adamantinoso, sendo uma variante composta de epitélio escamoso mais estratificado, sem as células estelares (Figura 2). Os cistos contêm solução menos oleosa e escura, mais viscosa e de coloração amarelada. Acomete quase exclusivamente a faixa etária adulta e é menos sujeito à invasão de tecido cerebral adjacente, o que sugere que o risco de recorrência deste tipo histológico seja menor do que o do adamantinoso (MILLER, 1994; SEKINE *et al.*, 2002; PRABHU; BROWN, 2005; NOZZA; GAMBINI, 2006, MAY *et al.*, 2006, KARAVITAKI *et al.*, 2006).

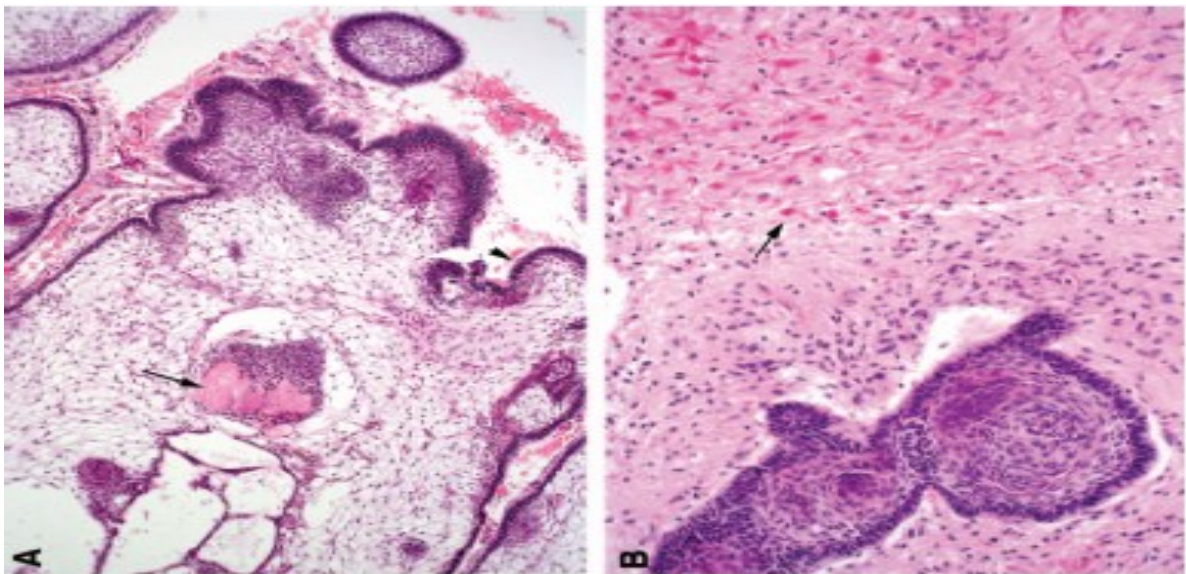


FIGURA 1 - CRANIOFARINGEOMA ADAMANTINOMATOSO

FONTE: KARAVITAKI *et al.* (2006)NOTA: A - o epitélio consiste em células em paliçada na camada basal, retículo estrelado intermediário e uma camada plana de células escamosas queratinizadas. Nódulos de queratina são um achado distinto. B - reação gliótica rica em fibras de *Rosenthal* ao redor do parênquima.

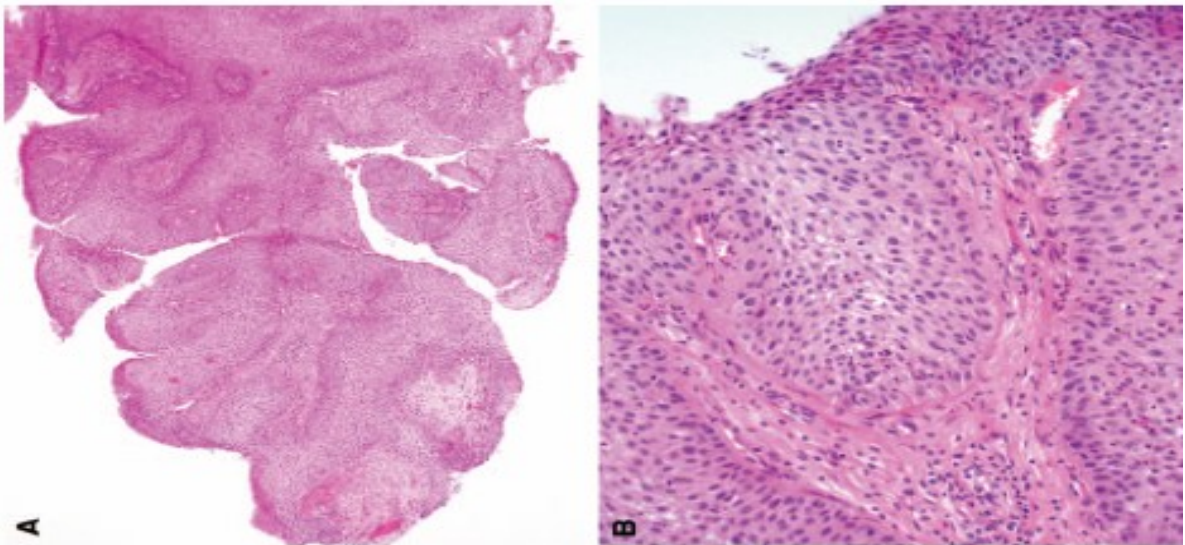


FIGURA 2 - CRANIOFARINGEOMA PAPILAR

FONTE: KARAVITAKI *et al.* (2006)

NOTA: A e B - Neste tipo histológico o epitélio característico é escamoso maduro que forma pseudo-papilas descendendo para o interior dos tecidos subjacentes. A ausência do epitélio adamantinomatoso e de nódulos de queratina é característica.

Enquanto estes dois subtipos são facilmente distinguíveis, tumores ocasionais apresentam focos que contêm achados típicos dos dois padrões histológicos, por isso denominados tumores mistos (KARAVITAKI *et al.*, 2006; NOZA; GAMBINI, 2006).

Alguns autores discutem a necessidade desta subdivisão, uma vez que o craniofaringeoma é considerado um complexo tumor epitelial de histologia variável (MILLER, 1994). Esta subdivisão reitera sua heterogeneidade e a contribuição dos achados histológicos no prognóstico até o momento permanece incerta.

2.1.3 Genética

A transformação de uma célula normal em neoplásica geralmente é decorrente de alterações genéticas que podem incluir desde a perda de um gene de supressão tumoral, ativação de oncogenes, até alterações no padrão de reparo ou metilação do DNA.

O craniofaringeoma ocorre mais freqüentemente como tumor esporádico, mas tem sido relatada ocorrência em mais de um membro da mesma família. (BOCH, 1997; GREEN, 2002). Rickert (2003), estudando 29 pacientes com craniofaringeoma, não encontrou anormalidades cromossômicas, independente do subtipo histológico. Estudos envolvendo desarranjos cromossômicos raramente têm sido correlacionados com o tumor, sendo que algumas anormalidades inconsistentes dos cromossomos 12 e 2 foram citadas (JANZER² *et al.*, 2000, *apud* PRABHU; BROWN, 2005; MAY *et al.*, 2006). Uma vez que as alterações genéticas são pobremente entendidas e até o momento nenhuma alteração específica foi bem documentada, o consenso atual é de que os desbalanços cromossômicos não tenham um papel maior na tumorigênese (MAY *et al.*, 2006; SEKINE *et al.*, 2002).

Estudos recentes têm evidenciado a participação da adesão celular no efeito sinalizador e morfogenético, atuando na regulação da diferenciação, proliferação e apoptose celular (HYNES, 1999). Alguns autores sugerem que o gene da β -catenina tenha um importante papel no desenvolvimento de alguns tumores, entre eles o craniofaringeoma (CONACCI-SORRELL; ZHURINSKY; BEN-ZE'EV, 2002). A β -catenina possui duas funções biológicas, a de adesão célula-célula mantendo a arquitetura tecidual e a de participação na via de sinalização Wnt, ligando-se ao TCF/LEF desencadeando a atividade transcricional no núcleo, resultando na expressão dos genes alvo (MARCHENKO *et al.*, 2004; OLOUMI *et al.*, 2004, BEN-ZE'EV *et al.*, 2000).

A regulação do nível da proteína β -catenina é fundamental para os vários passos da sinalização, sendo que a ativação da sinalização do Wnt envolve a inibição da degradação da β -catenina pelos proteossomos, com conseqüente estabilização citoplasmática da proteína, resultando em seu acúmulo intranuclear, ligada a fatores de transcrição TCF/LEF (OLOUMI *et al.*, 2004). Isto resulta na expressão aumentada de genes alvo incluindo *c-myc* e D1-ciclina, com papel fundamental na proliferação, padrão de formação, morfogênese e polaridade (BUSLEI *et al.*, 2005). Esta sinalização nuclear pela β -catenina, quando aberrante, pode contribuir para progressão de câncer e causar o aumento desordenado da proliferação celular (ZHURINSKY *et al.*, 2000; CONACCI-SORREL *et al.*, 2002).

² JANZER, R. *et al.* Craniopharyngioma. In: KLEIHUES, P.; CAVENEE, W. K. Tumours of the nervous system. IARC Press, Lyon, p. 244-246, 2000.

Sekine *et al.* (2006), avaliando dezesseis pacientes com craniofaringeoma, encontraram mutação no gene β -Catenina com acúmulo no núcleo e citoplasma em todos os pacientes com o subtipo adamantinomatoso, mas em nenhum com o subtipo papilar. Os autores sugerem que as mutações são características do adamantinomatoso. Em contraste, mutações no gene de supressão tumoral p53 ou nos oncogenes gsp ou gip não têm sido encontradas (KARAVITAKI *et al.*, 2006), embora o estudo de Rodriguez *et al.* (2007) descrevendo 3 casos de malignização a partir de craniofaringeomas, sugira que mutações no p53 poderiam estar envolvidas na sua malignização, necessitando de maiores estudos genéticos para confirmação dos achados.

Fatores ambientais e estilo de vida, síndromes tumorais e radioterapia não têm sido associados ao surgimento do craniofaringeoma (HAUPT, 2006).

2.1.4 Manifestações Clínicas e Alterações Hormonais

A apresentação mais comum do craniofaringeoma na infância está associada aos sintomas de hipertensão intracraniana e de compressão do quiasma óptico. Apesar disto, nas diferentes idades, o tempo relatado entre o início da sintomatologia e o diagnóstico do tumor varia de uma semana a trinta e um anos (KARAVITAKI *et al.*, 2005; DUFF *et al.*, 2000).

A cefaléia e as alterações visuais, principalmente a hemianopsia bitemporal, são as manifestações mais freqüentes (MAY *et al.*, 2006; HALAC; ZIMMERMAN, 2005; KARAVITAKI *et al.*, 2005; ALBRIGHT *et al.*, 2005; VAN EFFENTERRE; BOCH, 2002; DUFF *et al.*, 2000; PETITO *et al.*, 1986). Os problemas visuais resultam da compressão do quiasma óptico ou outros componentes anatômicos como o nervo óptico, algumas vezes com atrofia do nervo. O papiledema aparece como resultado do aumento da pressão intracraniana. Náuseas e vômitos são relativamente comuns. Karavitaki *et al.* (2005) encontraram hidrocefalia em 44,0% das crianças e em 12,0% dos adultos.

Estudos recentes sugerem que as deficiências hormonais estão presentes em 80,0 a 90,0% dos pacientes com CRF no momento do diagnóstico. Entretanto, a

urgência das manifestações clínicas relacionadas à hipertensão intracraniana muitas vezes leva a uma investigação endócrina inadequada durante a abordagem inicial do paciente (MAY *et al.*, 2006; HALAC; ZIMMERMAN, 2005).

A deficiência de hormônio de crescimento (GH) está presente em até 75,0% dos pacientes (HALAC; ZIMMERMAN, 2005; HOPPER *et al.*, 2006; DI BATTISTA *et al.*, 2006). De Vries, em 2003, ao avaliar 36 crianças com craniofaringeoma, encontrou diminuição da velocidade de crescimento em 52,0% delas. Sorva³, em 1988, demonstrou que 19 de 22 pacientes com craniofaringeoma (86,0%) apresentavam diminuição no crescimento por cerca de quatro anos antes do diagnóstico (*apud* DE VRIES; LAZAR; PHILLIP, 2003), indicando que a baixa estatura nem sempre é valorizada como um sinal do tumor. A presença do tumor em paciente com concentração baixa de IGF-1 sugere o diagnóstico de deficiência de GH, não sendo necessária realização de testes provocativos para análise da secreção de GH. Se a concentração de IGF-1 for normal, os testes provocativos podem auxiliar no diagnóstico da deficiência (HALAC, ZIMMERMAN, 2005; WEINZIMER; HOMAN; FERRY, 1999).

Enquanto a baixa estatura ocorre na grande maioria dos pacientes, o crescimento excessivo também já foi descrito. Wit *et al.* (1988) descreveram o caso de um menino de cinco anos de idade com crescimento excessivo que apresentou resolução do quadro após a ressecção de um CRF. Os autores especularam que o tumor produzia um fator de crescimento responsável pelo crescimento excessivo do paciente.

A deficiência das gonadotrofinas (FSH e LH) é a manifestação hormonal mais comum em adultos, porém, descrita em 40,0% a 100,0% dos adolescentes (DE VRIES; LAZAR; PHILLIP, 2003). Provavelmente a prevalência de deficiência de gonadotrofinas em crianças mais novas também seja elevada, mas o diagnóstico é mais difícil neste grupo etário devido às características da secreção destes hormônios próprias da idade. Já a ocorrência de puberdade precoce central (PPC) é incomum, mas descrita desde a década de setenta. Halac e Zimmerman (2005) citam estudo de Banna⁴ *et al.* (1973) que descreveram três casos de meninos de

³ SORVA, R. Children with craniopharyngioma. Early growth failure and rapid postoperative weight gain. **Acta Paediatr Scand**, Helsinki, v. 77, n. 4, p.587-92, Jul. 1988.

⁴ BANNA, M. *et al.* Craniopharyngioma in children. **J Pediatr**, v. 83, n. 5, p. 781-85, 1973.

três, quatro e sete anos de idade com PPC como apresentação de craniofaringeoma, e De Vries, Weintrob e Phillip (2003) também relataram puberdade precoce em uma menina de quatro anos de idade com craniofaringeoma.

As deficiências de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e tireotrófico (TSH) ocorrem em cerca de 25,0% dos pacientes (MAY *et al.*, 2006; HALAC, ZIMMERMAN, 2005; KARAVITAKI *et al.*, 2006). A lesão hipotalâmica e/ou hipofisária ocasiona níveis baixos de tetraiodotironia (T4) total e T4 livre associados a níveis inapropriadamente baixos de TSH. A deficiência de ACTH pode resultar em sintomas inespecíficos como anorexia, dificuldade para ganho de peso, náusea e fadiga. Estes podem persistir insidiosamente até que um evento súbito promova uma descompensação adrenal, podendo ocorrer hipotensão e morte (HALAC; ZIMMERMAN, 2005).

O comprometimento da neurohipófise é menos comum, sendo que relatos de diabetes insípido variam de 9,0-17,0% (LAFFERTY; CHROUSOS, 1999) a 52,0% dos pacientes (DE VRIES; LAZAR; PHILLIP, 2003). A poliúria e polidipsia podem ser as primeiras manifestações do tumor, mas muitas vezes só percebidas na anamnese direcionada ou pela mensuração do balanço hídrico em 24 horas.

Aproximadamente 20,0% dos pacientes apresentam hiperprolactinemia decorrente da diminuição dos fatores inibitórios hipotalâmicos, especialmente a dopamina, que alcançam a hipófise via sistema porta hipotálamo-hipofisário. Dependendo da idade e sexo, o paciente poderá apresentar amenorréia, galactorréia, hipogonadismo hipogonadotrófico, e, menos freqüentemente, ginecomastia.

A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal, considerado importante na função regulatória hipotalâmica e hipofisária. Sua secreção ocorre principalmente durante as horas de escuridão, influenciando o padrão de sono. A destruição ou disfunção do núcleo supra-quiasmático decorrente da extensão supra-selar do tumor pode ocasionar a diminuição da secreção noturna de melatonina levando a uma alteração no ritmo circadiano, com aumento do tempo de sono diurno em alguns pacientes, o que pode resultar em piora da obesidade devido a um maior sedentarismo associado (MÜLLER *et al.*, 2002; MÜLLER *et al.*, 2006).

Entre os sintomas menos comuns estão as alucinações visuais ou olfativas, alterações psiquiátricas, desordens motoras como hemi ou monoparesia (DE VRIES;

WEINTROB; PHILLIP, 2003; BANNA⁵ *et al.*, 1973, *apud* HALAC; ZIMMERMAN, 2005), síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, meningite química por ruptura espontânea de tumor cístico, perda auditiva, anosmia, obstrução nasal, epistaxe, fotofobia (MAY *et al.*, 2006, KARAVITAKI *et al.*, 2006; HALAC; ZIMMERMAN, 2005). Já foram descritos casos de emagrecimento decorrente do comprometimento da região lateral do hipotálamo que pode estar associado com lesão diencefálica (DE VILE *et al.*, 1996), síndrome de Wallenberg (sinais decorrentes da oclusão da artéria cerebelar posterior inferior) (VAN DEN BERGH⁶; DOM, 1983, *apud* KARAVITAKI *et al.*, 2006), síndrome de Weber (paralisia ipsilateral do III par craniano com hemiplegia contra-lateral decorrente de infarto do mesencéfalo), convulsões e demência (WAGA⁷; HANDA, 1976, *apud* KARAVITAKI *et al.*, 2006). Existe também o relato de um lactente de três meses de vida que teve o diagnóstico de CRF feito durante a investigação de icterícia prolongada e hiperbilirrubinemia. Provavelmente estas manifestações foram causadas pela deficiência de ACTH e TSH (DE VRIES; LAZAR; PHILLIP, 2003).

2.1.5 Diagnóstico por Imagem

O diagnóstico por meio de exames de imagem é bastante difícil, já que várias lesões se superpõem em achados radiográficos. O diagnóstico diferencial do CRF inclui tumores e doenças não tumorais.

Tumores ocorrendo na região selar/supra-selar em crianças basicamente são astrocitomas hipotalâmicos-quiasmáticos, tumores de células germinativas, adenomas pituitários e teratomas.

Doenças não tumorais incluem cistos da bolsa de Rathke, hamartomas hipotalâmicos e cistos aracnóideos (ROSSI *et al.*, 2006). A diferenciação exige

⁵ BANNA, M. *et al.* Craniopharyngioma in children. **J Pediatr**, v. 83, n. 5, p. 781-85, 1973.

⁶ VAN DEN BERGH, P.; DOM, R. Wallenberg's syndrome caused by a craniopharyngioma "in plaque". **J Neurol**, v. 229, p. 61-64, 1983.

⁷ WAGA, S.; HANDA, H. Radiation induced meningioma: with review of literature. **Surg Neurol**, v. 5, p. 215-219, 1976.

bastante cautela, requerendo muitas vezes o uso combinado da TAC e RM a fim de avaliar a presença de calcificações e de componentes sólidos e císticos (ROSSI *et al.*, 2006). A presença de componente sólido favorece o diagnóstico de craniofaringeoma sobre cisto aracnóide ou da bolsa de Rathke, bem como a localização supra-selar, a presença de calcificação e a tendência a grandes dimensões (ROSSI *et al.*, 2006; SHIN *et al.*, 1999; FAHLBUSCH⁸ *et al.*, 1999, *apud* KARAVITAKI *et al.*, 2006). Estas características são bem descritas também por Curran e O'Connor (2005), que descreveram como imagem característica do CRF na TAC a presença de uma massa geralmente supra-selar, calcificada e cística, sendo que a presença de dois destes três achados torna o diagnóstico de CRF muito provável. Segundo estes autores, a ocorrência de calcificação ocorre em aproximadamente 90,0% dos CRF na infância e em 70,0% dos casos da faixa etária adulta. Shin *et al.*, (1999) relataram predominância de áreas de calcificação nos craniofaringeomas (87,0%) em relação aos outros tumores e a superioridade da TAC em relação à ressonância magnética para esta avaliação.

Quanto aos subtipos, observa-se que a aparência típica de um CRF adamantinomatoso apresenta-se como uma massa sólida e cística na TAC, geralmente com um componente sólido na sela túrcica, e componentes císticos ao seu redor, enquanto o tipo papilar é caracteristicamente mais sólido e com menor incidência de calcificações (CURRAN; O'CONNOR, 2005). Sartorett-Schefer *et al.* (1997) ao estudar a diferenciação entre o CRF adamantinomatoso e papilar através da RM encontraram as mesmas características descritas por Curran e O'Connor, além de uma maior tendência do CRF adamantinomatoso em envolver vasos arteriais subaracnóides, ter formato lobulado e presença de cistos hiperintensos. Já para o papilar, uma tendência ao formato arredondado e presença de cistos hipointensos.

Na RM o tumor usualmente demonstra alta intensidade em T1 (tempo 1 de relaxamento), refletindo o conteúdo de colesterol ou proteína “óleo de maquinaria” presente no fluido de tumores císticos, embora outras substâncias como hemorragia ou mesmo calcificações moderadas possam ser responsáveis pelo sinal hiperintenso. É também um excelente exame para caracterizar a natureza sólida e

⁸ FAHLBUSCH, R. *et al.* Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. **J Neurosurg**, v. 90, p. 237-250, 1999.

cística do tumor, sendo superior à TAC, já que esta pode ocasionalmente não visualizar pequenos cistos, mesmo após estudo com contraste (KARAVITAKI *et al.*, 2006; CURRAN; O'CONNOR, 2005). Na RM, as seqüências como FLAIR (*free liquid attenuated inversion recovery*), podem ser úteis no delineamento da porção cística do tumor e nas porções lobuladas no terceiro ventrículo ou locais que tendem a ser isointensos (CURRAN; O'CONNOR, 2005), embora autores como Rossi *et al.* (2006) acreditem que não ofereça maiores vantagens na avaliação do tumor. A GRE (*gradiente recalled echo*) é útil para demonstrar calcificações mais claramente ou hemorragia, bem como para detalhar informações sobre estruturas adjacentes, como o quiasma óptico (CURRAN; O'CONNOR, 2005; ROSSI *et al.*, 2006).

Após o contraste, há melhora da visualização da porção sólida e da margem periférica da porção cística tanto na TAC quanto da RM, sendo que sua utilização é essencial para o diagnóstico pela TAC (CURRAN; O'CONNOR, 2005; ROSSI *et al.*, 2006).

A angiorressonância magnética é útil para mostrar a relação entre o tumor e os vasos arteriais adjacentes, sendo que a forma de reconstrução tridimensional espacial torna mais detalhada cada imagem (ROSSI *et al.*, 2006; KARAVITAKI *et al.*, 2006), onde geralmente o tumor se apresenta avascular deslocando vasos maiores do polígono de Willis (CURRAN; O'CONNOR, 2005).

Curran e O'Connor (2005), e Hald, Eldevik e Skälpe (1995) recomendam a RM como exame de escolha. Esta deveria incluir seqüências adicionais como a FLAIR e a GRE, bem como a DWI (*diffusion image*) para diagnóstico diferencial quando há suspeita de cisto epidermóide.

Após a cirurgia, a RM é um exame essencial, sendo que o tempo exato para sua realização ainda não é bem estabelecido. Geralmente é realizada após uma semana da cirurgia, podendo detectar presença de tumor residual, mesmo quando não identificado ao final do procedimento cirúrgico (CURRAN; O'CONNOR, 2005). A recidiva do tumor pode ocorrer em até 13 anos após radioterapia pós-operatória, implicando na necessidade de um longo tempo de seguimento (acima de cinco anos) para avaliar o controle do tumor (ROSSI *et al.*, 2006).

2.1.6 Tratamento

Desde 1910, quando o primeiro caso de craniofaringeoma foi operado por Dean Lewis - professor de cirurgia do hospital Johns Hopkins, há controvérsias sobre a melhor abordagem deste tumor peculiar (SZEIFERT, *et al.*, 1993).

A despeito de sua histologia benigna, o prognóstico de um paciente com craniofaringeoma pode ser desfavorável e a terapia de escolha permanece controversa. Há várias características do tumor que influenciam na decisão terapêutica, bem como a morbidade e mortalidade pela doença.

Além do tipo histológico, extensão do tumor e margens irregulares e pontiagudas, o CRF apresenta tendência a aderir a estruturas neurovasculares dificultando o plano de clivagem (KARAVITAKI *et al.*, 2006). Outro fator importante a ser considerado é o impacto potencial da inflamação, que é mais comumente observada no subtipo adamantinomatoso (PETITO, 1996). A inflamação resulta em maior aderência tumoral e infiltração em tecidos adjacentes, tornando a ressecção total mais difícil (PETITO, 1996).

De acordo com a literatura, o manejo dos CRF é mais problemático em crianças porque, geralmente, apresenta-se volumoso ao diagnóstico, com freqüente localização retroquiasmática, e por apresentar o subtipo histológico mais agressivo (DI ROCCO *et al.*, 2006; SPOUDEAS; SARAN; PIZER, 2006).

Alguns autores preconizam a ressecção total do tumor como sendo o objetivo terapêutico (HOFFMAN⁹ *et al.*, 1992, *apud* PUGET *et al.*, 2006; ZUCCARO; 2005; VINCHON M.; DHELLEMMES P., 2007), independente da idade do paciente ou da imagem do tumor, enquanto outros preferem um procedimento cirúrgico menos agressivo associado à radioterapia adjuvante como forma de prevenir recorrência do tumor (CAMA *et al.*, 2006; ZONA; SPAZIANTE, 2006; RILLIET; VERNET; PICA, 2005; MARCHAL *et al.*, 2005). Os autores que defendem a última conduta embasam sua convicção no fato de que a cirurgia menos agressiva associada à radioterapia traz um controle da doença acima de 80,0% em longo prazo sem deterioração cognitiva e neuroendócrina, como muitas vezes ocorre na ressecção total. Cama *et al.* (2006), Di Rocco *et al.* (2006) e Spoudeas, Saran e Pizer (2006) referem que a ressecção total deveria ser reservada para CRF localizados na região pré-quiasmática e com característica predominantemente cística, sem invasão adjacente, e com tamanho menor do que 2,0cm.

⁹ HOFFMAN, H. J. *et al.* Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. **J Neurosurg**, v.76, p. 47-52, 1992.

A remoção parcial geralmente decorre de aderência ao hipotálamo, obstrução da visão de abordagem, grandes calcificações, aderência a vasos com risco de perfuração, bradicardia acentuada durante a dissecação e idade avançada do paciente (KARAVITAKI *et al.*, 2006).

Para alguns autores, porém, o verdadeiro objetivo do tratamento deveria ser a sobrevida livre de doença com mínima morbidade e mínima deterioração da qualidade de vida dos pacientes em longo prazo, com a escolha sendo individualizada de acordo com as características apresentadas (KARAVITAKI *et al.*, 2006; MÜLLER *et al.*, 2006; THOMPSON; PHIPPS; HAYWARD, 2005; ALBRIGHT *et al.*, 2005; MARCHAL *et al.*, 2005; LENA *et al.*, 2005).

A sobrevida livre de doença em 10 anos varia de 40,0 a 90,0% após ressecção total e de 0 a 40,0% após ressecção parcial do tumor isolada (HOFFMAN *et al.*, 1992; DE VILE *et al.*, 1996; FAHLBUSCH *et al.*, 1999; VAN EFFENTERRE; BOCH, 2002).

A associação de cirurgia e radioterapia adjuvante como abordagem inicial é amplamente difundida, e atualmente uma das técnicas mais utilizadas para o CRF. Minniti *et al.* (2007) relataram sobrevida livre de doença em 10 anos de 75,0 a 85,0% para pacientes submetidos à ressecção parcial seguida de radioterapia fracionada externa. Os mesmos autores relataram uma sobrevida livre de doença de 97,0% em pacientes seguidos por 3 a 5 anos que sofreram radioterapia estereotática conformacional fracionada, o que sugere que esta técnica reduza os riscos de complicações com relação à primeira (MINNITI *et al.*, 2007).

Quanto ao momento ideal da radioterapia, Cama *et al.* (2006), bem como Di Rocco *et al.* (2006) referem que para pequenos tumores sólidos calcificados pode se aguardar com controles de imagem seriados, enquanto para tumores císticos que se caracterizam por apresentar maior crescimento o tratamento precoce após a cirurgia está indicado. Já Vinchon e Dhellemmes (2007), Scarzello *et al.* (2006) e Hukin *et al.* (2005) sugerem que a radioterapia seja postergada em pacientes mais jovens, em que o risco de morbidade pelo tratamento é maior. Franzone, Beretta e Barra (2006) orientam uma avaliação individual do risco-benefício para cada caso.

A radiocirurgia estereotática envolve uma única fração de radiação de alta dose ionizando alvos precisamente traçados, minimizando a exposição de estruturas adjacentes à radiação para diminuir efeitos adversos. Ulfarsson *et al.* (2002) obtiveram regressão do tumor em 22,7% de 22 procedimentos, com aumento do

volume em 63,0% dos submetidos a esta terapia e sugeriram que os resultados ocorreram em decorrência da dose baixa de radiação utilizada. Os resultados são melhores quando associada com outras técnicas (CHUNG¹⁰, 2000 e YU¹¹, 2000, *apud* KARAVITAKI *et al.*, 2006), sendo que aparentemente os tumores com melhor resposta são os de menor volume e com monocomponentes (monocísticos ou sólidos) (MARCHAL *et al.*, 2005, MOKRI¹², 1999 e CHUNG, 2000, *apud* KARAVITAKI *et al.*, 2006). Pode ser particularmente útil para tecido residual bem-definido depois de cirurgia ou para o tratamento de tumores recorrentes, sólidos e pequenos, especialmente se houver fracasso na RT convencional (KARAVITAKI *et al.*, 2006). Em casos de tumores grandes e císticos, a instilação de radioisótopos ou bleomicina pode fornecer mais benefícios (KARAVITAKI *et al.*, 2006). Estudos com seguimento em longo prazo avaliando seu papel na prevenção de crescimento do tumor e seus efeitos neurocognitivos e neuroendócrinos são necessários.

A radioterapia estereotática fracionada é uma modalidade combinando a dose focal exata da radiocirurgia com vantagens radiobiológicas do fracionamento. Comparado com a RT convencional, permite menores margens de segurança e não compromete tecidos normais peritumorais, reduzindo a toxicidade da irradiação (MINNITI *et al.*, 2007; KARAVITAKI *et al.*, 2006, MARCHAL *et al.*, 2005). A radioterapia estereotática tem sido utilizada como alternativa à radioterapia convencional para o tratamento de CRF, com resultados promissores. Schulz-Ertner *et al.* (2002) mostraram índices de controle local da doença e sobrevida de 100 e 83%, respectivamente, num período de 10 anos. A radioterapia traz pouca toxicidade, mas pode ocasionar deterioração da visão e distúrbios neurológicos globais, além de hipopituitarismo em 30 a 50% dos pacientes irradiados após 5 a 10 anos do tratamento (MINNITI *et al.*, 2007).

A radioterapia intracística (braquiterapia) é um método minimamente invasivo, envolvendo a instilação de radioisótopos de emissão β dentro da porção

¹⁰ CHUNG, W. Y. *et al.* Gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas. **J Neurosurg**, v. 93, Suppl. 3, p. 47-56, 2000.

¹¹ YU, X. ; LIU, Z. ; LI, S. Combined treatment with stereotatic intracavitary irradiation and gamma knife surgery for craniopharyngiomas. **Stereotact Funct Neurosurg**, Beijing, v. 75, n. 2-3, p. 117-122, 2000.

¹² MOKRI, M. Craniopharyngiomas: a six year experience with gamma knife radiosurgery. **Stereotact Funct Neurosurg**, Graz, v. 93, Suppl. 1, p. 140-149, 1999.

cística do CRF liberando doses maiores de radiação do que a oferecida pela radioterapia convencional, com destruição do epitélio secretório do fluido cístico e diminuição do seu volume (KARAVITAKI *et al.*, 2006). Existem vários radioisótopos que podem ser utilizados, como ^{32}P (fósforo), ^{90}Y (itríum), ^{186}Re (rênio) e ^{198}Au (ouro). O ^{90}Y apresenta maior potência de radiação β e alguma penetrância em tecidos, expondo estruturas críticas a altas doses de irradiação, enquanto o ^{32}P tem como desvantagem a elevada meia-vida (KARAVITAKI *et al.*, 2006; CÁCERES, 2005). Tanto o ^{186}Re quanto o ^{198}Au emitem considerável quantidade de radiação γ (KARAVITAKI *et al.*, 2006; MARCHAL *et al.*, 2005). Marchal (2005) considera o uso de ^{186}Re a melhor opção por detectar precocemente um extravasamento pelo cisto através da emissão γ que é liberada.

A bleomicina é um anti-neoplásico administrado através de um reservatório (ommaya) conectado a um cateter por visão direta ou por ventriculotomia guiado por ultra-som, exigindo várias aplicações e podendo resultar em febre transitória, cefaléia, náuseas e vômitos nas primeiras 24 horas de aplicação (KARAVITAKI *et al.*, 2006; CÁCERES, 2005). Gotejamento contínuo pelo cateter, difusão através do assoalho do cisto, ou altas doses são citados como causas de vários efeitos adversos como cegueira, perda auditiva, ataques isquêmicos, edema peri-tumoral ou mesmo morte (KARAVITAKI *et al.*, 2006; ALBRIGHT *et al.*, 2005). O uso do lactato desidrogenase (LDH) como marcador do impacto de tratamento é controverso (CÁCERES, 2005) sendo que o melhor controle se dá através de imagem. A associação de quimioterapia e radioterapia intracísticas (bleomicina e ^{32}P) parece promover melhor resultado. Jiang¹³, Liu e Jhu (*apud* KARAVITAKI *et al.*, 2006) observaram o desaparecimento do cisto em 6 de 9 pacientes que receberam a terapia combinada, e diminuição de 57,0 a 78,0% do tamanho do tumor. Entretanto, poucos meses após, dois pacientes sofreram infarto talâmico, um resultando com óbito, sugerindo dano cumulativo pelos dois agentes.

O uso de interferon também é controverso, visto que ocasiona muita toxicidade (neurológica, hepática e cutânea), além de haver poucos estudos. Jakacki *et al.* (2000), em uma série de 12 pacientes com CRF, mostraram redução em pelo menos 25,0% do tamanho do tumor após um ano de tratamento em três dos doze

¹³ JIANG R.; LIU Z.; JHU C. Preliminary exploration of the clinical effect of bleomycin on craniopharyngiomas. **Stereotact Funct Neurosurg**, Tianjin, v. 78, n. 2, p. 84-94, 2002.

pacientes avaliados, com necessidade de diminuição ou suspensão da dose em 60,0% deles para minimizar os efeitos tóxicos. Cavalheiro (2005) e Ierardi *et al.* (2007) obtiveram redução do tumor em todos os pacientes tratados, com uma redução de volume de 60,0 a 97,68%.

A terapia com prótons tem tido grande valor no manejo dos tumores de crescimento lento e não responsivos à radioterapia (HABRAND *et al.*, 2006). Em comparação à técnica convencionalmente usada na radioterapia, os prótons são potencialmente mais eficazes, na medida em que podem depositar uma maior radiação letal para células nos tumores-alvo, e menor no tecido saudável circundante. Porém, a experiência em crianças é muito limitada (HABRAND *et al.*, 2006).

Com todas estas estratégias terapêuticas disponíveis, podemos considerar que ainda hoje é válida a afirmativa de Cushing¹⁴, em 1932 (*apud* ZONA e SPAZIANTE, 2006): “até que algum método seja inventado pelo qual possa haver destruição ou inativação *in situ* do epitélio multilocular deste tumor, a mortalidade certamente permanecerá elevada”.

2.1.7 Alterações Hormonais após o Tratamento

Após o tratamento cirúrgico, cerca de 90,0% dos pacientes na faixa etária pediátrica apresentam deficiência de GH (HALAC; ZIMMERMAN, 2005). Entretanto, é importante lembrar que outros fatores podem diminuir a velocidade de crescimento, como reposição excessiva de glicocorticóides ou reposição inadequada de hormônio tireoideano.

A despeito do hipopituitarismo pós-cirurgia, muitas crianças continuam com crescimento normal meses a anos após a cirurgia, a maioria apresentando também obesidade, principalmente troncular. A associação de crescimento normal ou exagerado com hiperfagia, obesidade e hipopituitarismo com deficiência de GH após a remoção de tumores hipofisários ou hipotalâmicos é descrita por alguns autores (HALAC; ZIMMERMAN, 2005; SETIAN, 2002; PINTO *et al.*, 1999; BLETHEN;

¹⁴ CUSHING, H. Intracranial Tumors. Notes Upon A Series Of Two Thousand Verified Cases Wirth Surgical Mortality Percentages Pertaining Thereto.

WELDON, 1986). Uma explicação possível para o crescimento destes pacientes seria os níveis elevados de insulina, estrutural e funcionalmente homóloga ao IGF-1, sugerindo que a hiperinsulinemia induzida pela obesidade atue mantendo a atividade do IGF-1, apesar da deficiência de GH. A insulina agiria por meio do receptor de IGF-1 ou estimulando sua produção na cartilagem (SETIAN, 2002; PINTO *et al.*, 2000). Halac e Zimmerman (2005) sugerem outro mecanismo em que níveis elevados de insulina diminuiriam os níveis circulantes e teciduais de algumas proteínas ligadoras dos fatores de crescimento aumentando a disponibilidade de IGF-1. Um terceiro mecanismo sugere que ocorra uma secreção independente de hormônio de crescimento pelo hipotálamo após a cirurgia (MATSON, 1962). A hiperprolactinemia, a presença de variantes de GH e de hormônios lactogênicos estruturalmente similares ao GH também já foram sugeridos como responsáveis pelo crescimento sem GH pós-cirurgia (HALAC; ZIMMERMAN, 2005).

Apesar do crescimento inicial normal ou excessivo, Blethen e Weldon (1986) mostraram que nove de dez pacientes com craniofaringeoma passaram a apresentar desaceleração do crescimento 1,6 a 6 anos após a cirurgia, o que evidencia a necessidade de monitorização do crescimento a intervalos regulares após o tratamento do tumor, e que a deficiência de hormônio de crescimento deve ser pesquisada sempre que houver desaceleração da velocidade de crescimento.

A deficiência de gonadotrofinas também pode ser decorrente do tratamento (cirurgia ou radioterapia). O diagnóstico de síndrome de *Fröhlich* é considerado em alguns pacientes devido à presença de hipogonadismo, hipotireoidismo e obesidade, associados a um tumor hipofisário (MORGAN, 1959; SETIAN, 2002). Apesar do hipogonadismo hipogonadotrófico ser a principal alteração relacionada ao eixo hipotálamo-hipófise-gônadal, pode ocorrer puberdade precoce central após a ressecção do tumor (ZACHMANN¹⁵ e ILLIG, 1995, *apud* HALAC, ZIMMERMAN, 2005).

O hipotireoidismo pós-operatório é relatado em 29,0 a 85,0% das crianças tratadas com cirurgia associada ou não à radioterapia (THOMSETT¹⁶ *et al.*, 1980,

¹⁵ ZACHMANN, M.; ILLIG, R. Precocious puberty after surgery for craniopharyngioma. **J Pediatr**, v. 95, n. 1, p. 86-88, Jul, 1995.

¹⁶ THOMSETT, M. J. *et al.* Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: review of effect of treatment in 42 patients. **J Pediatr**, v. 5, p. 728-35, Nov, 1997.

apud HALAC; ZIMMERMAN, 2005; BIN-ABBAS *et al.*, 2001). As concentrações séricas de TSH e de T4 devem ser analisadas seis semanas após a cirurgia nos pacientes que apresentavam função tireoideana normal e depois a de T4 rotineiramente como parte do acompanhamento.

Quanto ao ACTH, Lyen e Grant (1982) encontraram 72,0% dos pacientes com deficiência após a cirurgia, o que evidencia a necessidade de acompanhamento constante da função adrenal, com especial cuidado para o início da reposição de levotiroxina a fim de não desencadear uma descompensação adrenal.

O diabetes *insípidus* ocorre em até 80,0% dos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, enquanto que o diabetes *insípidus* transitório ocorre em cerca de 13,0% dos pacientes afetados (LYEN; GRANT, 1982; HALAC; ZIMMERMAN, 2005; GHIRARDELLO *et al.*, 2006). O comprometimento da função hipofisária posterior após a secção completa do infundíbulo é comum, com uma resposta previsível e trifásica do volume urinário. A fase inicial de poliúria e polidipsia é seguida por uma segunda fase caracterizada por oligúria decorrente da liberação de vasopressina pelo tecido nervoso destruído, e posteriormente, por uma terceira e última fase de diabetes *insípidus* permanente.

De outra forma, se houver apenas trauma ou dano parcial de alguns axônios conectados à neurohipófise, pode ocorrer diabetes insípidus transitório ou a segunda fase isolada, ocasionando hiponatremia sintomática ou assintomática.

Alguns pacientes podem apresentar no pós-operatório a síndrome de liberação inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), condição que se caracteriza por baixa osmolaridade plasmática e baixa concentração de sódio sérico associados a uma urina inapropriadamente concentrada. Esta condição geralmente tem curta duração, sendo rapidamente substituída por diabetes insípidus. Também pode ocorrer a perda cerebral de sal (CSW) decorrente do insulto cerebral pela cirurgia. Os achados clínicos e bioquímicos são semelhantes à SIADH. A distinção entre as duas entidades pode ser feita por meio da avaliação do volume extracelular, que na CSW tende a ser contraído e associado a uma hiponatremia decorrente de aumento da excreção urinária de sódio, enquanto na SIADH o volume extracelular está normal ou aumentado, com hiponatremia dilucional e diminuição da osmolaridade plasmática (LOH; VERBALIS, 2008; RIVKEES, 2008) .

Observam-se, ainda, anormalidades relacionadas à sede como adipsia ou hipodipsia decorrentes de lesão do osmoreceptor, o que pode ocasionar

hipernatremia e grande desbalanço na osmolaridade, o que dificulta o manejo da homeostase da água e eletrólitos (GHIRARDELLO *et al.*, 2006).

Finalmente, pode haver hiperprolactinemia decorrente da interrupção do aporte de dopamina pela lesão da haste hipotálamo-hipofisária, (HOPPER *et al.*, 2006; MAY *et al.*, 2006).

2.2 OBESIDADE

Lesões do eixo hipotálamo-hipófise podem levar à obesidade. Alguns estudos referem ocorrência de obesidade em mais de 50% das crianças acometidas por craniofaringeoma (MAY *et al.*, 2006; MÜLLER *et al.*, 2004; HARZ *et al.*, 2003; LUSTIG *et al.*, 2003). É denominada obesidade hipotalâmica, caracterizada por ganho de peso desproporcionado, associado à grande dificuldade de diminuição da ingestão calórica e dificuldade para aumentar o gasto energético. Caracteriza-se por uma fase inicial de rápido ganho de peso, denominada fase dinâmica, seguida por uma fase de estabilização do ganho de peso, denominada fase estática (DE VILE *et al.*, 1996).

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de obesidade nos pacientes com craniofaringeoma estão o envolvimento da região ventromedial hipotalâmica, a predisposição familiar (MÜLLER *et al.*, 2001), a extensão da cirurgia e a irradiação hipotalâmica acima de 51 Gy, a recorrência tumoral e necessidade de reintervenção (VINCHON; DHELLEMMES, 2007), além da presença de endocrinopatias (LUSTIG *et al.*, 2003). A região ventromedial do hipotálamo é responsável pelo mecanismo de retroalimentação no controle do balanço energético. Hormônios como a insulina, a leptina, a grelina e polipeptídeo pancreático se ligam aos respectivos receptores na região ventromedial trazendo a informação periférica de ingestão e utilização de energia. Danos na região ventromedial impedem a transmissão destes sinais periféricos, com conseqüente aumento da ingestão calórica, diminuição do gasto energético e conseqüente obesidade. Além disso, o craniofaringeoma em região supra-selar ou o procedimento cirúrgico podem destruir núcleos hipotalâmicos como o núcleo arqueado, principal local de ação da leptina, com conseqüente aumento do apetite.

Outro fator que contribui para a obesidade é o menor gasto energético. Harz *et al.* (2003) demonstraram uma diferença mínima na ingestão calórica entre pacientes obesos com craniofaringeoma e o grupo controle. Os autores associaram o grau de obesidade ao menor gasto energético nos pacientes com história do tumor. O menor gasto energético nestes pacientes pode acontecer como consequência de déficits visuais e neurológicos, alteração na secreção de melatonina e infiltração de estruturas hipotalâmicas afetando o controle do programa de balanço neuro-hormonal, entre outros. Além disso, um comprometimento da atividade de sistema nervoso autônomo simpático pelo tumor de localização em hipotálamo também já foi descrito (SCHÖFL *et al.*, 2002), o que diminuiria o metabolismo basal (MONROE¹⁷ *et al.*, 2001, *apud* HARZ *et al.*, 2003).

2.3 ALTERAÇÕES PSÍQUICAS

Alterações psíquicas podem ocorrer em pacientes com craniofaringeoma, possivelmente devido à invasão do tumor em direção ao lobo frontal (MAY *et al.*, 2006; SPENCE, TAYLOR; HIRSCH, 1995).

Estas alterações também podem ocorrer como consequência de lesões estruturais decorrentes do tratamento, sendo que déficits neuropsicológicos como deterioração da memória têm sido citados em até 57,0% dos pacientes após o procedimento cirúrgico. Podem acontecer também alterações como diminuição da fluência verbal, apatia, abulia, mania, depressão, paranóia, entre outras (SPENCE; TAYLOR; HIRSCH, 1995; SHIN *et al.*, 1999; LIZUKA; SUZUKI; MORI, 2007). Lizuka *et al.* (2007) descreveram o caso de um paciente que apresentou síndrome amnésica e alteração de comportamento após o tratamento. Os autores sugeriram que esta alteração estava relacionada à lesão do tálamo anterior, lobo frontal, corpos mamilares e fórnix decorrentes da cirurgia. Karavitaki *et al.* (2005) demonstraram uma probabilidade de 11,0% de déficit motor permanente, 12,0% de epilepsia, 15,0% de desordens psicológicas e 9,0% de dependência completa para

¹⁷ MONROE, M. B. *et al.* Direct evidence for tonic sympathetic support of resting metabolic rate in healthy adults humans. **Am J Physiol**, v. 280, p. 740-44, 2001.

atividades básicas diárias no seguimento de 10 anos em pacientes com CRF tratados com cirurgia com ou sem radioterapia associada.

2.4 SOBREVIDA E QUALIDADE DE VIDA

Elementos do *National Cancer Data Base* (NCDB) evidenciam uma sobrevida de 80% em cinco anos, com melhores índices para a faixa etária pediátrica. Karavitaki *et al.* (2005) ao avaliarem 121 pacientes com CRF na faixa etária entre 2,5 e 83 anos não encontraram diferença de sobrevida entre crianças e adultos, sexo masculino e feminino, e diferentes localizações ou consistências do tumor. Já pacientes com recorrência tiveram menor probabilidade de sobrevida quando comparados aos sem recorrência.

Poretti *et al.* (2004) demonstraram que a ressecção total do tumor apresenta uma grande probabilidade de controle da doença, porém levando muitas vezes a danos visuais, hipotalâmicos, endócrinos e neurocognitivos com conseqüente impacto na qualidade de vida dos pacientes. Okinaga, Matsuno e Okazaki (2005) encontraram risco significativo de osteopenia em pacientes pós-cirúrgicos de tumores pituitários sem reposição hormonal, porém com valores significativamente mais baixos de densidade mineral óssea, LH e FSH nos pacientes com CRF. Bülow *et al.* (1998) encontraram aumento geral da mortalidade, principalmente na faixa etária adulta e no sexo feminino, particularmente relacionada à mortalidade cardiovascular e cerebrovascular. Já as crianças apresentaram melhor prognóstico, com a mortalidade associada principalmente a complicações pós-operatórias.

2.5 RECORRÊNCIA

A análise da recorrência tumoral é motivo de muitas discussões, sendo complicada pela necessidade de avaliação da extensão da ressecção (completa ou subtotal), e pela escolha da terapia adjuvante, com muitos resultados diferentes encontrados na literatura.

Weiner (1994) e Gupta (2006) encontraram como fator mais significativo ligado à recorrência tumoral a extensão da ressecção cirúrgica, independente do tipo histológico. Karavitaki *et al.* (2005), avaliando um grupo de 121 pacientes com craniofaringeoma na faixa etária pediátrica e adulta não mostraram diferença de recorrência tumoral entre crianças e adultos, sexo masculino e feminino, ou diferentes localizações anatômicas. A diferença estava associada ao tratamento instituído, com maior risco de recorrência para pacientes submetidos à ressecção parcial do tumor sem terapia adjuvante (radioterapia), quando comparado à ressecção total ou parcial associadas à radioterapia. Miller (1994), em análise multivariada de uma série de 56 pacientes com CRF, não encontrou diferença estatisticamente significativa quanto à recorrência ao utilizar como controle a extensão da ressecção e a idade dos pacientes analisados, afirmando que o subtipo papilar, apesar de menos propenso à recidiva, pode fazê-lo dependendo do tratamento instituído. Shin *et al.* (1999), avaliando 21 pacientes adultos, relataram recidiva em 62,0%, associada ao tamanho do tumor. Gupta *et al.* (2006) e Marchal *et al.* (2005) relataram resultados semelhantes. Shin *et al.* (1999) não observaram recorrência nos pacientes submetidos à ressecção total do tumor, enquanto Marchal *et al.* (2005) não encontraram diferença quanto ao risco ao comparar a ressecção total à ressecção parcial associada à radioterapia.

Autores como Sartoretti-Schefer ainda referem maior risco de recorrência para o subtipo adamantinomatoso em relação ao papilar, mas estes conceitos têm sido refutados por novos estudos que não encontraram diferença estatisticamente significativa em relação aos dois tipos histológicos quanto à recorrência tumoral e mortalidade no seguimento pós-operatório (SARTORETTI-SCHEFER *et al.*, 1997).

Notavelmente, recorrências tão tardias quanto 26 ou 30 anos foram detectadas após a terapia inicial (KAHN *et al.*, 1973; KEOHANE¹⁸ *et al.*, 1994, *apud* KARAVITAKI *et al.*, 2006). Recorrências remotas após remoção bem sucedida aparentemente também ocorrem, tendo como possíveis mecanismos o transplante durante o procedimento cirúrgico e a disseminação por semeadura de células na meninge (KARAVITAKI *et al.*, 2006).

¹⁸ KEOHANE, C. *et al.* Late recurrence of craniopharyngioma in the cerebellopontine angle in a fertile woman. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 57, n. 7, p. 873-874, Jul. 1994.

Sabe-se que o craniofaringeoma é um tumor capaz de promover recorrência e disseminação local, com grande índice de recidiva quando não totalmente ressecado. Porém, têm sido reportados alguns casos de recidiva ectópica do tumor (YAMADA; HARAOKA; AKIMOTO, 2006), provavelmente relacionados à implantação de fragmentos de células tumorais durante o procedimento cirúrgico, ou ainda, segundo Gupta (1999), através da sementeação do espaço subaracnóide pelo tumor, como após o procedimento cirúrgico. Estas células podem migrar e formar tumores a distância do local de origem. Tais recorrências têm ocorrido nos dois subtipos histológicos.

O tratamento após recorrência ou remoção subtotal permanece controverso. Sabe-se que o manejo após a recidiva traz menor chance de sucesso na ressecção total (0 a 25,0%), quando comparado à primeira cirurgia, bem como aumento na morbidade peri-operatória e mortalidade (10,5 a 24,0%) (BARUA *et al.*, 2003; KARAVITAKI *et al.*, 2006), sugerindo que para muitas lesões recorrentes a cirurgia com ressecção parcial pode ser a melhor escolha, associada à radioterapia, que é comprovadamente benéfica nas lesões recorrentes (BARUA *et al.*, 2003; KARAVITAKI *et al.*, 2006). Kalapurakal¹⁹ *et al.*, *apud* Karavitaki *et al.* (2006) mostraram em cinco anos sobrevida livre de nova recorrência em 100,0% dos pacientes tratados com radioterapia e de nenhuma recorrência naqueles tratados com cirurgia isoladamente. Karavitaki *et al.* (2005) mostraram em dois anos de controle sucesso em 50,0% dos tratados com cirurgia parcial isolada, 83,0% para radioterapia isolada e 100,0% para cirurgia parcial e radioterapia associadas.

Como bem afirmado por Caldarelli²⁰ (1998) *apud* Vinchon e Dhellemmes (2007), “a recorrência representa uma das principais complicações do tratamento do craniofaringeoma”.

2.6 CRANIOFARINGEOMA E TERAPIA COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

¹⁹ KALAPURAKAL, J. A. *et al.* Clinical outcome in children with recurrent craniopharyngioma after primary surgery. **Cancer J**, Chicago, v. 6, n.6, p. 388-393, Nov-Dec. 2000.

²⁰ CALDARELLI, M. *et al.* Management of recurrent craniopharyngioma. **Acta Neurochir**, Rome, v. 140, n. 5, p. 447-454, 1998.

O uso do hormônio de crescimento (GH) para promover o crescimento em crianças com CRF tem sido utilizado há mais de duas décadas. Os benefícios desta reposição são bem estabelecidos (KARAVITAKI *et al.*, 2006), entretanto experimentos *in vitro* sugerem que o GH e seu hormônio efetor IGF-1 podem exercer papel na gênese e crescimento de vários tumores (SKLAR, 2004; ULFARSSON *et al.*, 2005; KARAVITAKI *et al.*, 2006), sugerindo que poderia potencializar a recorrência do CRF em crianças (ULFARSSON *et al.*, 2005). Entretanto, a maioria dos autores acredita que o tratamento de reposição com GH não promove aumento no índice de recorrência tumoral. Alguns artigos referem uma incidência similar ou mesmo menor do que em pacientes sem uso do GH (PRICE *et al.*, 1988; MANEATIS²¹ *et al.*, 2000, *apud* SKLAR, 2004).

Quanto ao surgimento de segunda neoplasia, o aumento do risco de recorrência parece estar relacionado a fatores de risco prévios como história de exposição prévia à radiação, agentes alcalinos e inibidores da topoisomerase II (SKLAR *et al.*, 2002; SKLAR, 2004).

Swerdlow *et al.* (2000), avaliando 180 crianças com tumores cerebrais tratadas com GH no período de 1965 a 1996, não encontraram aumento do risco de recorrência. Resultado semelhante foi encontrado por Sklar *et al.* (2002) avaliando 13539 pacientes (*Childhood Cancer Survivor Study*) com tumores cerebrais entre 1970-1986, 361 deles recebendo GH.

Clayton *et al.* (1988), avaliando 23 crianças com história de craniofaringeoma até o final do crescimento (período médio de 6,3 anos), não encontraram diferença no índice de recorrência antes e após o uso de GH. Estudo do *National Cooperative Growth Study*, avaliando crianças com CRF e em tratamento de reposição com GH encontrou índice de recorrência de 6,4%, considerado mais baixo do que o previamente reportado em avaliação de crianças com o mesmo tumor e sem uso de GH (MANEATIS *et al.*, 2000). Devile²² *et al.* (1996) (*apud* Karavitaki *et al.*, 2006) avaliaram 60 crianças tratadas com GH e não

²¹ MANEATIS, T. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, South San Francisco, v. 13, Suppl. 2, p. 1035-44, Sep. 2000.

²² DEVILE, C. J. *et al.* Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. **Arch Dis Child.**, London, v. 75, n. 2, p.108-114, Aug. 1996.

encontraram diferença na recorrência entre os pacientes que receberam GH e o grupo controle sem GH.

Karavitaki *et al.* (2006), avaliando pacientes que receberam GH por um período médio de cinco anos, encontraram, após o ajuste para sexo, idade ao diagnóstico do tumor e tipo de terapia utilizada, que o GH não foi um fator preditor independente para recorrência do tumor.

Estudo do KIGS (*Pfizer International Growth Database*) de 2006 avaliou pacientes com tumores cerebrais e tratados com GH, 1038 com diagnóstico de CRF, com recorrência em 121 deles (11,7%). Houve correlação entre recorrência e tipo de tratamento (maior para os pacientes tratados com cirurgia isolada), não sendo relacionada ao uso de GH (DARENDELILER *et al.*, 2006).

Maiter *et al.* (2006) avaliaram a reposição de GH em pacientes adultos com adenoma e craniofaringeoma tratados com irradiação. A terapia com GH causou aumento dos níveis de IGF-1 e de massa magra, com diminuição da massa gorda e melhora na qualidade de vida global.

Ulfarsson *et al.* (2005) estudaram a expressão e possível dependência do receptor do IGF-1 na promoção de crescimento de células de craniofaringeoma. Avaliaram células primárias obtidas de nove pacientes com CRF do subtipo adamantinomatoso e mostraram que cinco apresentavam elevada expressão do receptor de IGF-1. Além disso, mostraram que o IGF-1 promoveu o crescimento celular em quatro deles, sugerindo que pacientes com CRF com alta expressão de receptores de IGF-1 poderiam ter maior incidência de recorrência durante a reposição com GH.

Estudos como o de Ulfarsson *et al.* (2005) sugerem a possibilidade de um novo tipo de tratamento através da inibição do receptor de IGF-1 com redução das complicações das terapias atuais.

Quanto à época de início da reposição com GH, a *Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society* recomenda que o início seja um ano após o término do tratamento do tumor, mas que os pacientes devem ser avaliados individualmente com respeito ao tipo de tumor e estado geral antes da terapia ser iniciada (DARENDELILER *et al.*, 2006). Entretanto não existe consenso e alguns centros iniciam o uso de GH seis meses após a cura documentada (HALAC, ZIMMERMAN, 2005).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Pacientes com diagnóstico de Craniofaringeoma atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) e no Serviço de Endocrinologia e Metabologia (SEMPR) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) no período de janeiro de 1983 a setembro de 2007. Quarenta pacientes foram identificados. Destes, 38 pacientes foram considerados elegíveis para o estudo e incluídos na pesquisa. Para os pacientes atendidos inicialmente em outro serviço, foi realizada busca ativa das informações nos hospitais de origem para revisão dos prontuários e revisão dos exames. Foram incluídos pacientes atendidos inicialmente nos Hospitais Erasto Gaertner, Nossa Senhora das Graças, Infantil Pequeno Príncipe, Santa Casa de Misericórdia e Nações (Curitiba – PR).

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de Craniofaringeoma com pelo menos seis meses de acompanhamento na UEP e/ou no SEMPR do Hospital de Clínicas da UFPR.

3.1.1 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com menos de 6 meses de acompanhamento, pacientes com malformações congênitas do sistema nervoso central e pacientes com diagnóstico duvidoso quanto à etiologia do tumor. Para esta avaliação foi considerado o exame anátomo-patológico e/ou exame de imagem sem características sugestivas de craniofaringeoma.

Dois pacientes foram excluídos. Um em que o diagnóstico revisado foi de adenoma hipofisário e outro com apenas uma consulta na UEP.

3.2 ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1).

3.3 DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi dividido em duas etapas:

Primeira etapa: Estudo documental, observacional e descritivo, caracterizado pela revisão de prontuários, coleta das informações e preenchimento de protocolo específico (Anexo 2). Os prontuários foram avaliados desde a primeira consulta até a última consulta na UEP ou no SEMPR.

Segunda etapa: Estudo prospectivo, transversal, observacional, incluindo:

- 1ª) Consulta com o médico investigador, conforme protocolo (Anexo 2).
- 2ª) Coleta de sangue com paciente em jejum e realização do teste oral de tolerância à glicose (vide página 49).

Todos os participantes concordaram em realizar as avaliações. O termo de consentimento livre e informado (TCLI) foi assinado pelo paciente ou seus responsáveis legais no caso de o paciente ser menor de idade.

3.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DA PUBERDADE

3.4.1 Estatura

Foram coletadas as medidas de estatura obtidas durante todo o período de acompanhamento ambulatorial, além de uma medida obtida pelo pesquisador na segunda etapa do estudo. Para esta medida utilizou-se um estadiômetro fixo à parede (*Stadiometer Mode S100, Ayrtton Corporation®, Prior Lake, Minnesota*) com

precisão de 0,1cm. O paciente permanecia com os pés descalços, pernas estendidas e cabeça posicionada no plano “Frankfurt”, que significa posicionar a cabeça traçando uma linha imaginária conectando o canto externo dos olhos e o meato auricular externo perpendicular ao eixo do tronco (ROSENFELD; COHEN, 2002). No mínimo três medidas foram obtidas e a média aritmética das mesmas foi calculada.

A representação da estatura dos pacientes foi feita pelo escore Z da estatura, que representa a distância da estatura do indivíduo em relação à mediana do grupo. Para o seu cálculo utilizou-se o programa Epi Info *version* 3.4.3, que utiliza os gráficos CDC 2000 - desenvolvido pelo *National Center for Health Statistics* em colaboração com o *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* (2000). O escore Z pode ser obtido pela seguinte fórmula:

$$\text{Escore Z} = \frac{\text{estatura da criança} - \text{média da estatura para sexo e idade}}{\text{Desvio padrão da estatura para sexo e idade}}$$

3.4.2 Estatura Alvo

Obteve-se a estatura alvo pela medida das estaturas dos pais dos pacientes e cálculo da média aritmética após correção da estatura para o sexo. O escore Z da estatura alvo foi calculado usando a referência do CDC 2000. Calculou-se a diferença do escore Z da altura do paciente em relação ao escore Z da estatura alvo como uma indicação se o paciente atingiu seu potencial genético conforme a fórmula abaixo:

$$\text{Diferença da estatura alvo (Dif Z)} = \text{Escore Z estatura paciente} - \text{Escore Z estatura alvo}$$

3.4.3 Índice de Massa Corporal (IMC)

O peso corporal foi aferido com a utilização de balança mecânica antropométrica da marca Filizola, com graduação de 100g e capacidade máxima de 150kg. O IMC foi calculado através do programa Epi Info *version* 3.4.3, o qual utiliza a referência do CDC 2000 - desenvolvido pelo *National Center for Health Statistics* em colaboração com o *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* (2000). O IMC pode ser obtido pela fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso}}{\text{Altura} \times \text{Altura}}$$

Crianças e adolescentes até 19 anos de idade foram classificados conforme o IMC em sobrepeso se IMC maior ou igual ao percentil 85 e menor que o percentil 95, e obesidade se IMC maior ou igual ao percentil 95 (MUST; DALLAL; DIETZ, 1991). Pacientes com idade superior a 20 anos foram classificados como sobrepeso quando IMC maior ou igual a 25 e menor do que 30, e obesidade quando IMC foi maior ou igual a 30.

3.4.4 Puberdade

O estágio de desenvolvimento da puberdade foi avaliado a cada consulta e classificado de acordo com os critérios de Marshall e Tanner (1969). O volume testicular foi classificado de acordo com os parâmetros de Prader (ZACHMANN *et al.*, 1974). Considerou-se início de puberdade o aparecimento de mama estágio M2 para as meninas e o aumento de volume testicular igual ou superior a 4ml para os meninos (PREECE; PAN; RATCLIFFE, 1992).

3.5 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

3.5.1 Dosagens Hormonais

A secreção de hormônio de crescimento foi avaliada por meio de testes provocativos – teste com estímulo pela clonidina (tempos 0, 60, 90 e 120 minutos) e/ou hipoglicemia insulínica (tempos 0, 20, 30, 40 e 60 minutos). Foi considerada secreção normal um pico de GH $\geq 10\text{ng/ml}$ (SHALET *et al.*, 1998; GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY- Consensus, 2000).

A secreção de ACTH foi avaliada pela determinação da concentração de cortisol matinal e/ou após estímulo no teste da hipoglicemia induzida por insulina (tempos 0, 30 e 60 minutos). Foi considerada resposta normal um valor de cortisol basal (8h) $> 15\text{ug/dl}$, ou no teste um valor de cortisol $> 18\text{ug/dl}$ (ERTURK; JAFFE; BARKAN, 1998; LARSEN *et al.*, 2002).

A secreção de TSH foi avaliada por meio de concentração sérica de T4 total e/ou T4 livre, TSH basal e TSH após teste do TRH (SPENCER *et al.*, 1993; FAGLIA, 1998; com coletas nos tempos 0, 30 e 60 minutos, sendo considerada resposta normal no teste um pico de TSH $> 15\mu\text{UI/ml}$ aos 30 minutos, com diminuição gradual ao valor basal até 90-120 minutos (DIVALI; WONDISFORD, 2008; VAN TIJN; de VIJLDER; VULSMA, 2008).

A concentração sérica de prolactina (PRL) foi avaliada no basal e após estímulo com TRH (tempos 0, 30 e 60 minutos). Considerou-se concentração normal o valor basal 2 a 15ng/ml , e no teste o aumento de três vezes em relação ao basal (RODRIGUES; TARDELLI; PIEROLA, 1998; LARSEN *et al.*, 2002).

As concentrações séricas de estrogênio e de testosterona e as concentrações das gonadotrofinas LH e FSH basais e durante teste dinâmico com administração de LHRH (tempos 0, 20, 40 e 60 minutos) foram utilizadas para avaliar o eixo hipotálamo-gônadas. Concentrações de estrogênio menor que 20pg/ml e de testosterona menor que 30ng/ml associadas com concentrações baixas de LH e FSH foram indicativos de alteração do eixo em pacientes em idade puberal ou adultos (LARSEN *et al.*, 2002; MONTE, O. LONGUI C. A.; CALLIARI, L. E. P., 1998). Consideraram-se concentrações normais de gonadotrofinas para pacientes em idade de puberdade níveis de LH superiores a $5,0\text{UI/L}$ para ambos os sexos

(MORTIMER *et al.*, 1973; NEELY²³ *et al.*, 1995; NEELY²⁴ *et al.*, 1995, *apud* BRITO, 1999; RODRIGUES; TARDELLI; PIEROLA, 1998).

A deficiência de hormônio anti-diurético (ADH) foi considerada presente pelas manifestações clínicas de poliúria e polidipsia associadas à baixa densidade urinária.

Avaliaram-se as concentrações séricas de GH, TSH, PRL, LH e FSH através de método imunométrico por quimioluminescência em aparelho de automação IMMULITE 2000, fabricante DPC-MEDLAB. A concentração de cortisol foi avaliada por meio do método de quimioluminescência competitiva em aparelho de automação (IMMULITE 2000, fabricante DPC-MEDLAB).

3.5.2 Teste Oral de Tolerância à Glicose

Realizado com o paciente em jejum, administrado 1,75g de glicose/kg de peso até o máximo de 75g. Foram realizadas coletas de sangue nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos. Em todas as amostras realizaram-se dosagens de glicemia e de insulina. Foi calculado o índice HOMA-IR no tempo basal pela fórmula: $HOMA-IR = [insulina \text{ mU/L} \times glicose \text{ mmol/L} / 22,5]$, sendo que para conversão da glicose de mg/dL para mmol/L, multiplicou-se o valor em mg/dL por 0,0555. Foi considerado como resistência insulínica quando o valor encontrado foi maior que 2,71 (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

A dosagem de insulina foi realizada através de ensaio imunométrico por quimioluminescência e a de glicemia através de fotometria ultravioleta de ponto final pelo método Hexoquinase - G-6-PDH, sendo todos os exames realizados nos laboratórios de bioquímica e hormônios do Hospital de Clínicas da UFPR.

²³ NEELY, E. K. *et al.* Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. **J Pediatr**, v. 127, p. 40-46, 1995.

²⁴ NEELY, E. K. *et al.* Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. **J Pediatr**, v. 127, p. 47-52, 1995.

3.5.3 Perfil Lipídico

O colesterol total (CT) foi avaliado através de método enzimático colorimétrico. A lipoproteína de alta-densidade colesterol (HDL) pelo método homogêneo direto. Triglicerídeos (TG) pelo método enzimático colorimétrico glicerol fosfato oxidase (GPO), e a lipoproteína de baixa-densidade colesterol (LDL) baseando-se na fórmula de Friedewald, sendo $LDL = (CT - HDL) - (TG/5)$, válida se $TG < 400\text{mg/dl}$. Os valores de lipídios considerados normais para crianças na faixa etária de 2 a 19 anos e para pacientes com mais de 20 anos de idade foram obtidos do Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias e Diretrizes Brasileiras de Dislipidemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 1996).

3.6 REGISTRO DOS DADOS

Todos os dados obtidos (clínicos, antropométricos e laboratoriais) foram registrados em planilha do programa *Microsoft Excel*, a partir do protocolo devidamente preenchido (Anexo 2).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados como média, mediana e desvio padrão. Para avaliar diferenças entre variáveis contínuas de distribuição normal foi aplicado o teste t de *Student*. Para as variáveis contínuas de distribuição assimétrica foi aplicado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*.

4 RESULTADOS

Trinta e oito pacientes foram incluídos no estudo, 14 do sexo feminino e 24 do sexo masculino. A média de idade ao diagnóstico foi de 10,4 anos \pm 4,1 anos (mediana = 10,6 anos, variando de 3,2 a 22 anos), cuja média para as meninas foi de 11 anos \pm 3,4 anos (mediana de 11,7 anos, variando de 4,6 a 15,8 anos), e para os meninos a média foi de 10 anos \pm 4,4 anos (mediana de 10,4 anos, variando de 3,2 a 22 anos).

Em 15 pacientes o diagnóstico de craniofaringeoma e tratamento inicial foram realizados no Hospital de Clínicas. Dos 23 pacientes submetidos a tratamento em outros serviços, quatro iniciaram o acompanhamento na UEP simultaneamente e realizaram a investigação hormonal antes da cirurgia. Dezenove pacientes foram encaminhados ao Hospital de Clínicas após procedimento cirúrgico associado ou não à terapia adjuvante depois de um tempo médio de um ano e seis meses do início do tratamento (tempo mínimo de um mês e máximo de dez anos e seis meses).

4.1 DIAGNÓSTICO

4.1.1 Imagem

Todos os pacientes realizaram exames de imagem ao diagnóstico segundo informações contidas nos prontuários médicos, sendo que a revisão dos laudos foi possível em 35 dos 38 pacientes. Vinte e cinco realizaram TAC, nove realizaram TAC e RM e um paciente realizou apenas RM. Dos 35 pacientes em que os laudos dos exames foram reavaliados, 19 (54,3%) apresentavam comprometimento supra-selar e selar associados, 11 (31,4%) apenas comprometimento supra-selar sem invasão de sela túrcica, e cinco (14,3%) apresentavam comprometimento selar sem avanço para estruturas adjacentes.

4.1.2 Patologia

Dos 38 pacientes incluídos, 36 foram submetidos a tratamento cirúrgico. Em 26 deles a confirmação do tipo de tumor foi realizada através de exame anátomo-patológico. Nos 10 pacientes restantes e nos dois que não foram submetidos à cirurgia, o diagnóstico baseou-se em exames de imagem com achados compatíveis aos encontrados em craniofaringeomas.

4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NO DIAGNÓSTICO

O tempo entre a percepção de sinais/sintomas pelo paciente e/ou familiares até o diagnóstico foi dividido em períodos de menos de seis meses, entre seis e 12 meses, e mais de 12 meses. Em oito pacientes o diagnóstico foi realizado com menos de seis meses do início das manifestações clínicas (média = $1,6 \pm 0,9$ meses). Em quatro pacientes entre seis e 12 meses (média de $8,2 \pm 2,6$ meses). Em 26 pacientes o diagnóstico do tumor aconteceu após 12 meses do início das manifestações clínicas (média de $38,3 \pm 22,7$ meses).

Os principais sinais e sintomas encontrados foram, em ordem de frequência, cefaléia em 73,7% (28/38), comprometimento da visão em 55,2% (21/38), diminuição do crescimento em 44,7% (17/38) e sinais de hipertensão intracraniana em 31,6% (12/38). Todos com hipertensão intracraniana apresentavam cefaléia. Vômitos ocorreram em dez dos 12 (83,0%), convulsão em dois (17,0%) e parada cardiorrespiratória em um paciente. Entre as manifestações menos frequentes estavam a poliúria e a polidipsia em 10,5% (4/38), tontura em 5,2% (2/38) e paraplegia em 2,6% (1/38).

Dos 21 pacientes com alterações de visão, a hemianopsia foi o achado mais freqüente, encontrada em nove dos 38 pacientes avaliados (23,7%), e que corresponde a 42,8% dos problemas visuais. A amaurose ocorreu em sete dos 38 pacientes (18,4%), sendo responsável por 33,3% dos problemas de visão. O estrabismo estava presente em três dos 38 pacientes (7,9%), correspondendo a 14,3% das alterações visuais presentes.

4.3 ALTERAÇÕES HORMONAIS PRÉ-TRATAMENTO

As deficiências hormonais pré-tratamento foram consideradas existentes apenas quando comprovadas por exames laboratoriais. Em 50,0% dos casos havia investigação hormonal no momento do diagnóstico do tumor. Os 19 pacientes não investigados vieram encaminhados de outros serviços após o procedimento cirúrgico.

A deficiência de GH foi a mais freqüente (94,7%), não estando presente em apenas um dos 19 pacientes avaliados. A deficiência de TSH ocorreu em 36,8% (7/19) e as deficiências de FSH e de LH em 31,6% (6/19). Deficiência de ACTH, ADH e PRL ocorreram em 21,0% dos pacientes (4/19). A avaliação da deficiência de gonadotrofinas pode ter sido prejudicada pela idade dos pacientes, uma vez que dos 19 pacientes investigados, dez não apresentavam idade para início espontâneo da puberdade, por conseguinte, o diagnóstico diferencial entre hipogonadismo hipogonadotrófico e normalidade fica comprometido (COLLI²⁵, *apud* SETIAN, 2002). A tabela 1 mostra as deficiências encontradas em cada paciente e a localização do tumor.

TABELA 1 - DEFICIÊNCIAS HORMONAIS ENCONTRADAS E LOCALIZAÇÃO DO TUMOR NOS 19 PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA INVESTIGADOS ANTES DO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO (continua)

	SELAR	SUPRA-SELAR	GH	TSH	ACTH	ADH	FSH/LH	PRL
1	x	x	x	x				
2	x	x	x	x		transitório		
3		x						
4	x		x				x	
5	x		x				x	x
6	x	x	x				x	
7	x	x	x	x		x	x	x
8	x	x	x					

²⁵ COLLI, S. A. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros. **Ed. Brfas. De Ciências**, São Paulo, 1988.

TABELA 1 - DEFICIÊNCIAS HORMONAIS ENCONTRADAS E LOCALIZAÇÃO DO TUMOR NOS 19 PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA INVESTIGADOS ANTES DO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO (conclusão)

	SELAR	SUPRA-SELAR	GH	TSH	ACTH	ADH	FSH/LH	PRL
9			x				x	
10	x	x	x	x	x			x
11		x	x					
12		x	x			x	x	
13	x	x	x	x	x			x
14		x	x					
15	x	x	x					
16		x	x					
17	x	x	x	x	x			
18	x	x	x					
19	x	x	x	x	x			

FONTE: O autor (2008)

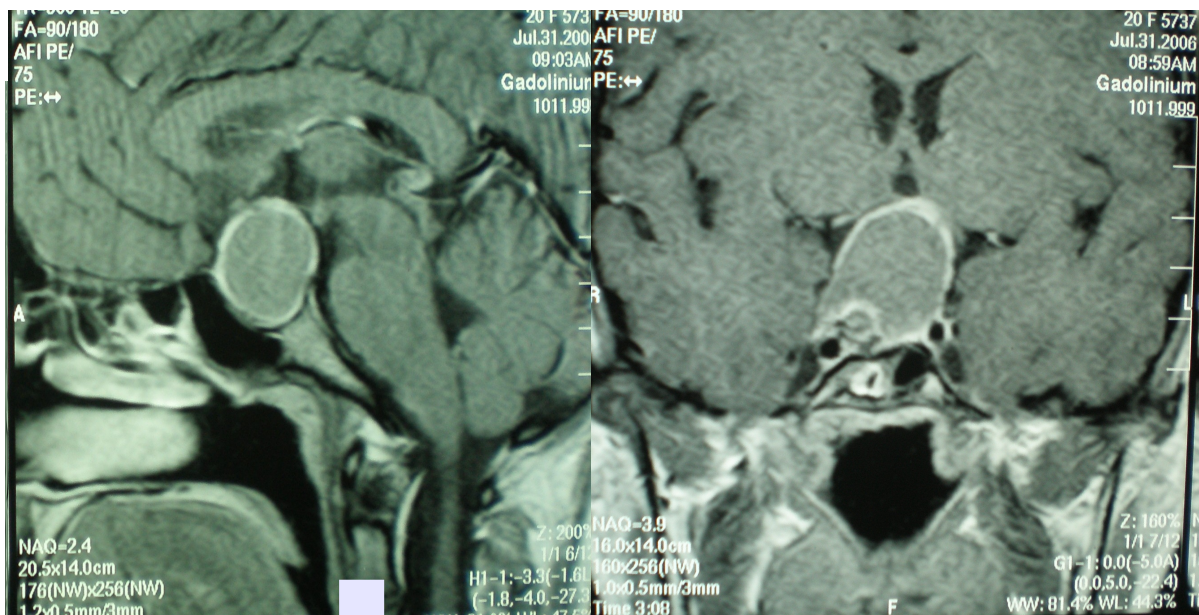
NOTA: GH – hormônio de crescimento; TSH – hormônio tireotrófico; ACTH – hormônio adrenocorticotrófico; ADH - hormônio anti-diurético; FSH/LH – hormônios folículo-estimulante e luteinizante; PRL – prolactina.

4.4 TRATAMENTO E EVOLUÇÃO DO TUMOR

Dois pacientes apresentavam CRF calcificado e não foram submetidos a procedimento cirúrgico ou radioterapia (Fotografia 4). O tamanho dos tumores nestes dois pacientes permaneceu estável ao longo dos anos de acompanhamento. Entre os demais 36 pacientes, 24 (66,6%) foram submetidos apenas ao procedimento cirúrgico e 12 (33,3%) submetidos à cirurgia associada à radioterapia adjuvante. A ressecção do tumor foi considerada completa em 38,9% dos pacientes (14/36), enquanto em 61,0% (22/36) a ressecção foi parcial. A classificação da ressecção cirúrgica foi baseada na descrição cirúrgica e/ou nos laudos de exames de imagem evolutivos. A figura 3 mostra o tratamento instituído para o grupo.

Dos 22 pacientes com tumor residual, metade recebeu radioterapia adjuvante. Onze dos 22 (50,0%) foram submetidos a novo procedimento cirúrgico, e, destes, 7 (63,6%) haviam sofrido apenas cirurgia como terapia inicial e 4 (36,4%) cirurgia associada à radioterapia. Após a segunda intervenção cirúrgica, mais três pacientes receberam radioterapia adjuvante.

Dos 14 pacientes com ressecção total do tumor, quatro (28,6%) apresentaram recorrência da doença, e um apenas havia recebido radioterapia complementar à cirurgia. Dos quatro pacientes com recorrência do tumor, dois tinham sido tratados com GH com intervalo entre o início do tratamento e a recorrência do tumor de quatro meses e de 94 meses (7,8 anos). Dos dois pacientes que apresentaram recorrências e que não haviam sido tratados com GH, um recebeu GH após o segundo procedimento cirúrgico considerado parcial, sendo que posteriormente, houve necessidade de mais 3 intervenções devido a crescimento do tumor residual.



FOTOGRAFIA 4 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA - CRANIOFARINGEOMA CALCIFICADO DE UM PACIENTE ACOMPANHADO NA UEP

FONTE: O autor (2008)

NOTA: UEP – Unidade de Endocrinologia Pediátrica.

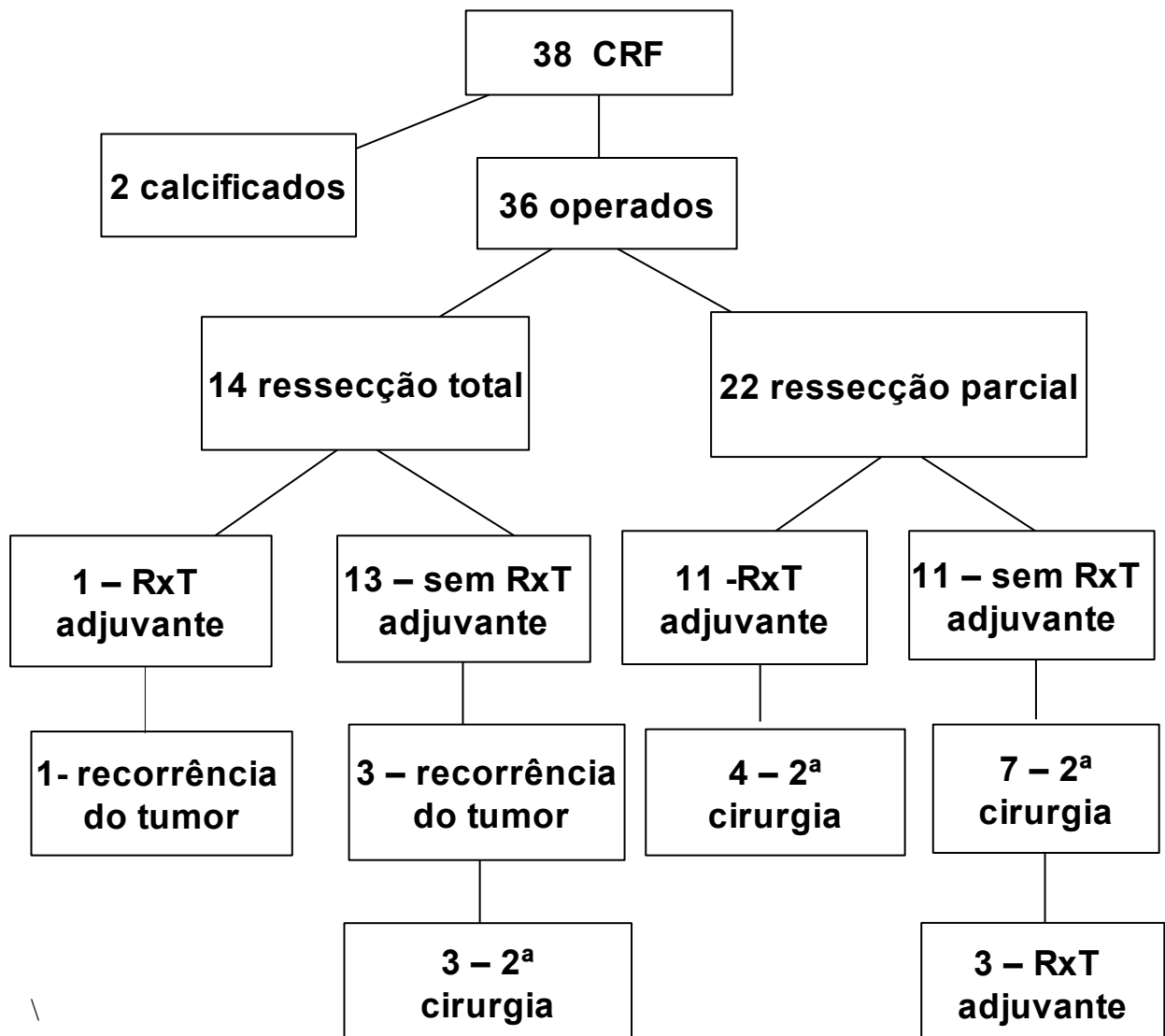


FIGURA 3 - TRATAMENTO INSTITUÍDO E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA

FONTE: O autor

NOTA: CFG (craniofaringeoma); RXT (radioterapia).

4.5 ALTERAÇÕES HORMONAIS PÓS-TRATAMENTO

Dos 36 pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico, todos foram avaliados. Os dois pacientes com craniofaringeoma calcificado não submetidos à cirurgia foram considerados avaliados apenas no pré-tratamento.

Observou-se deficiência de hormônio de crescimento em 97,0% dos pacientes (35/36); deficiência de TSH, em 88,9% (32/36); de ACTH, em 80,5% (29/36) e de ADH em 27 pacientes (75,0%). Quanto à deficiência de gonadotrofinas, esta foi avaliada em 31 dos 36 pacientes tratados. Como comentado acima, dez pacientes não apresentavam idade para início espontâneo da puberdade no momento da cirurgia. Em cinco deles a avaliação da deficiência de gonadotrofinas foi feita na evolução. Os outros 5 ainda não tinham idade para início da puberdade quando finalizada esta revisão. Assim, 77,4% apresentaram hipogonadismo hipogonadotrófico até o momento (24/31). A deficiência de PRL foi investigada em 20 pacientes, sendo observada em 20,0% deles (4/20).

4.6 AVALIAÇÃO FÍSICA APÓS PROCEDIMENTO

4.6.1 Estatura

A avaliação da estatura foi feita pela análise do escore Z da estatura inicial e final dos pacientes, correlacionado com o alvo familiar e com o uso ou não de hormônio de crescimento. Dos 38 pacientes do estudo, apenas um não apresentava deficiência de GH. Este paciente apresentava escore Z da estatura de +0,2 no início do acompanhamento e velocidade de crescimento normal. O escore Z da estatura alvo era de -0,67. Na última consulta, no encerramento desta revisão, ele estava com 11 anos e dois meses de idade e escore Z da estatura de +0,99. Para os demais 37 pacientes, a mediana do escore Z da estatura inicial foi de -2,83, variando de -5,99 a +0,59 (média $-2,59 \pm 1,61$). Vinte e cinco (67,0%) apresentavam escore Z da estatura menor que -2,0 já na primeira avaliação (Tabela 2). Ao verificar-se a diferença do escore Z da estatura inicial entre os grupos que usaram (mediana -2,73) ou não GH (mediana -3,3), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,26$).

Em 32 pacientes foram obtidas as estaturas paternas (mediana do escore Z da estatura de -0,99, variando de -2,48 a +1,46) e em 36 as estaturas maternas (mediana do escore Z da estatura -1,13, variando de -3,57 a +0,72). Vinte e quatro

pacientes apresentavam escore Z da estatura abaixo do escore Z da estatura alvo (Tabela 2).

TABELA 2 - IDADE E ESCORE Z DA ESTATURA NA 1ª CONSULTA E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DOS PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE GH

Registro	Idade na 1ª consulta (anos - decimal)	Estatura na 1ª consulta (Escore Z)	Estatura alvo (Escore Z)
2363542	15,5	-5,99	
2937972	23,2	-1,28	
6253253	12,2	-1,92	-2,265
7125453	10,6	-3,97	-0,295
9197001	10,9	-5,66	
9312609	3,2	-2,83	-2,12
10281750	9,8	-4,01	-0,12
10668727	14	-3,26	-1,235
10748461	16,8	-5,24	
10885400	11,1	-3,78	-1,505
11323472	6	-3,22	-2,13
11732771	9,6	-2,76	-1,06
12154046	4,3	0,59	-0,465
12353561	8,6	0,08	-0,345
12656106	11,1	-2,94	-2,255
12777485	12,2	-3,17	-0,465
14459529	15,7	-2,15	0,45
14537961	6,9	0,55	-1,12
14559493	13,6	-2,83	-0,86
14876510	6	-2,15	-1,115
15471735	13,9	-3,61	-0,445
15474300	12	-1,3	-0,63
15697482	21	-5,26	-1,105
15697520	3,6	-1,21	
15951818	5,4	-0,77	0,635
16188310	9,5	-2,28	-1,16
17693921	14,9	-3,29	-0,455
18069792	10,1	-3,42	-1,315
18183803	12,8	-1,88	
18269490	4,7	-0,32	-0,41
18548712	14,1	-3,3	-0,18
18685809	12,4	-2,85	-1,525
19122905	10,4	-2,43	-2,23
19150569	15,1	-1,27	0,435
19350428	8,2	-3,6	-1,66
19674053	8,5	-0,52	-0,595
19758397	11,2	-2,71	-1,525

FONTE: o autor (2008)

Dos 37 pacientes deficientes de GH, 9 (24,0%) não receberam tratamento com hormônio de crescimento sintético. A média de idade na realização da cirurgia dos pacientes sem tratamento com GH foi de $11,4 \pm 4,0$ anos, sendo que a média de idade na primeira consulta foi de $13,0 \pm 5,4$ anos. Destes 9 pacientes, a mediana de escore Z de estatura inicial foi de -3,3, variando de -5,99 a 0,55, e seis deles apresentavam escore Z da estatura menor do que -2,0 (mediana -3,6, variando de -5,99 a -3,22). Na última consulta, a média de idade dos pacientes era de $17,6 \pm 7,1$ anos. Seis pacientes não tratados atingiram estatura adulta, com mediana do escore Z de estatura de -2,45, variando de -4,49 a -1,28. A tabela 3 mostra a idade na cirurgia, a estatura inicial e final (ou da última consulta) comparando à estatura alvo para os pacientes que não receberam GH.

TABELA 3 - AVALIAÇÃO DA ESTATURA DOS PACIENTES NÃO TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO E DIFERENÇA ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DO PACIENTE E O ESCORE Z DA ESTATURA ALVO (DIF Z) NA ÚLTIMA CONSULTA

REGISTRO	IDADE NA CIRURGIA	IDADE NA 1ª CONSULTA	ESCORE Z DA ESTATURA NA 1ª CONSULTA	IDADE NA ÚLTIMA CONSULTA	ESCORE Z DA ESTATURA NA ÚLTIMA CONSULTA	DIF Z NA ÚLTIMA CONSULTA
2363542	14,60	15,50	-5,99	20,80	-4,49	
2937972	13,70	23,20	-1,28	33,30	-1,28	
10748461	16,80	16,80	-5,24	17,80	-4,12	
11323472	5,20	6,00	-3,22	7,90	-4,79	-2,66
14537961	6,20	6,90	0,55	17,20	-3,17	-2,05
15471735	11,90	13,90	-3,61	14,00	-1,27	-0,82
18183803	13,00	12,80	-1,88	17,40	-1,42	
18548712	13,60	14,10	-3,30	18,70	-1,73	-1,55
19350428	8,20	8,20	-3,60	11,30	-3,41	-1,75

FONTE: o autor (2008)

Dos 37 pacientes deficientes de GH, 28 (75,7%) receberam tratamento com hormônio de crescimento sintético. Dois pacientes tratados com GH não foram submetidos à cirurgia. A média de idade, na primeira consulta na UEP, foi de $10,4 \pm 4,0$ anos e no início do tratamento com GH foi de $12,8 \pm 4,1$ anos. A mediana de estatura (escore Z) dos pacientes no início do tratamento era de -2,60 (variando de -6,95 a 0,02).

A duração média do tratamento foi de $3,7 \pm 2,0$ anos . Cinco pacientes iniciaram tratamento menos de seis meses após a cirurgia; cinco, entre seis e 12 meses e 14 pacientes, após mais de 12 meses da cirurgia. Em dois pacientes, esta informação era desconhecida. O tratamento foi irregular em 13 pacientes, segundo avaliação do médico assistente descrita no prontuário de cada indivíduo. Esta anotação foi baseada nas informações trazidas pelos responsáveis. A recorrência do tumor foi a justificativa para o uso irregular em três pacientes (23,0%) e em outros dois o tratamento foi interrompido temporariamente devido ao aumento do tumor residual. Estes cinco pacientes foram submetidos à nova cirurgia e um à radioterapia adjuvante. Destes, dois reiniciaram o uso de GH após o segundo procedimento, sem novas intercorrências no seguimento. Cinco pacientes ainda se encontram em tratamento com GH.

Atingiram estatura adulta 19 pacientes que receberam tratamento com GH. A mediana do escore Z da estatura final foi de -0,93, variando de -5,45 a +1,68). Entre os 8 com estatura final e tratamento regular, a mediana do escore Z da estatura foi de -0,06 (variando de -1,3 a 0,79). Apenas dois pacientes ficaram com escore Z da estatura abaixo do alvo familiar. Entre os 11 com tratamento irregular, a mediana do escore Z da estatura final foi -1,3 (variando de -5,45 a +1,68). Apesar do uso irregular da medicação, apenas três pacientes ficaram com escore Z abaixo do alvo familiar.

Como grupo, os pacientes que receberam GH ficaram com mediana do escore Z da estatura final maior que o grupo que não recebeu GH (-0,93 versus -2,45, $p = 0,02$). Quando comparados os que usaram GH regularmente com os pacientes com tratamento irregular, a mediana do escore Z de estatura foi maior no grupo com tratamento regular, sendo este resultado estatisticamente significativo (-0,06 versus -1,30, $p = 0,04$) .

A tabela 4 mostra as idades na cirurgia, na primeira consulta, no início e no final do tratamento com GH. Os escores Z das estaturas também são apresentados.

A figura 4 mostra a estatura final comparando os pacientes tratados e não tratados com GH, e também os pacientes que usaram hormônio de crescimento de forma regular e irregular.

TABELA 4 - IDADE (DECIMAL) E ESTATURA (ESCORE Z) DOS PACIENTES DEFICIENTES DE GH TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM DIFERENTES MOMENTOS DO ACOMPANHAMENTO

IDADE					ESCORE Z DA ESTATURA			
REGIS- TRO	CIRUR- GIA	1ª CONSUL- TA	INÍCIO GH	FIM GH	1ª CONSUL- TA	INÍCIO GH	FIM GH	ESTA- TURA FINAL
6253253	11,80	12,20	12,70	14,20	-1,92	-2,08	-2,48	
7125453	10,90	10,60	19,40	22,60	-3,97	-3,17	-1,40	-1,30
9197001	10,90	10,90	16,80	19,30	-5,66	-6,95	-5,47	-5,45
9312609	3,30	3,20	13,20	21,50	-2,83	-6,45	-2,48	-2,48
10281750	10,80	9,80	15,10	21,80	-4,01	-4,95	-3,00	-3,00
10668727	10,70	14,00	17,50	21,80	-3,26	-4,51	-1,23	-1,23
10885400	10,00	11,10	10,70	18,90	-3,78	-3,78	-1,42	-0,36
11732771	9,40	9,60	11,10	15,70	-2,76	-2,61	-2,55	-0,39
12154046	4,20	4,30	7,10	14,90	0,59	-1,61	0,51	0,09
12353561	7,90	8,60	14,00	16,50	0,08	-1,39		
12656106	15,90	11,10	16,80	19,60	-2,94	-4,37	-2,15	-1,90
12777485	12,20	12,20	14,70	19,90	-3,17	-4,09	-1,30	-1,30
14459529	15,50	15,70	15,80	20,00	-2,15	-2,12	0,79	0,79
14559493	13,50	13,60	13,60	16,20	-2,83	-2,83	-1,66	-1,15
14876510	6,20	6,00	9,80	14,30	-2,15	-2,17	-1,57	-0,78
15474300	11,80	12,00	12,00	15,90	-1,30	-1,30	0,29	0,44
15697482		21,00	22,50	26,70	-5,26	-5,20	-1,07	-0,93
15697520	3,50	3,60	4,60	6,00	-1,21	-2,20	-0,74	-2,73
15951818	4,90	5,40	5,70		-0,77	-0,86		
16188310	9,80	9,50	10,10	15,30	-2,28	-1,71	0,01	-0,21
17693921		14,90	16,00	21,20	-3,29	-2,59	0,37	0,37
18069792	7,00	10,10	12,50		-3,42	-3,67		
18269490	4,70	4,70	6,40		-0,32	-0,35		
18685809	11,40	12,40	12,40	16,70	-2,85	-2,85	-0,90	
19122905	10,40	10,40	11,30		-2,43	-2,48		
19150569	14,50	15,10	15,10	17,40	-1,27	-1,27	1,07	1,68
19674053	7,20	8,50	9,30	11,50	-0,52	0,02	-0,17	
19758397	11,40	11,20	11,70		-2,71	-3,10		

FONTE: O autor (2008)

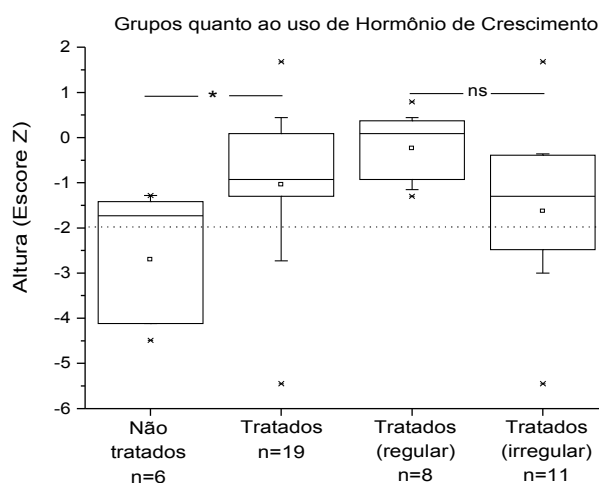


FIGURA 4 - ESTATURA FINAL DOS PACIENTES TRATADOS E NÃO TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO E DOS PACIENTES COM TRATAMENTO REGULAR E IRREGULAR

FONTE: O autor (2008)

NOTA: Teste t de Student.

4.6.2 Peso e IMC (Índice de Massa Corporal)

Após o tratamento, a avaliação do IMC foi realizada para os 36 pacientes submetidos à cirurgia associada ou não à radioterapia.

Dois pacientes (5,5%), com peso e IMC normais no momento do diagnóstico da doença, evoluíram com baixo peso após o tratamento, porém sem preencher os critérios de síndrome diencefálica.

A queixa de hiperfagia após o tratamento (cirurgia associada ou não à radioterapia) foi relatada em dez dos 36 pacientes (27,8%). Apenas um permaneceu com IMC dentro do esperado para a idade até a última consulta. Dois evoluíram para sobrepeso e sete para obesidade.

Após a cirurgia e até a última avaliação, sobrepeso foi observado em seis dos 36 pacientes (16,6%). Dois tinham IMC dentro da normalidade no início do

acompanhamento. O tempo médio de evolução para sobrepeso foi de um ano. Um paciente vem apresentando aumento progressivo do IMC que já se encontra no 94º percentil na última consulta. Dois pacientes com sobrepeso no momento do diagnóstico evoluíram para IMC normal durante o tratamento com GH. Um, iniciou GH 2,8 anos após o diagnóstico da doença e está em uso há 3,7 anos. O segundo paciente iniciou o tratamento 5,5 anos após o diagnóstico e fez uso durante 7,9 anos.

A obesidade foi observada em nove dos 36 pacientes (25,0%) após a cirurgia, sendo que em cinco deles a obesidade se desenvolveu após o procedimento, com tempo médio de surgimento de $5,1 \pm 2,2$ anos.

Dos nove pacientes obesos, seis receberam tratamento com GH sem alteração do IMC durante o tratamento. O início do tratamento com GH nesses seis pacientes obesos ocorreu em média $2,9 \pm 2,5$ anos após o procedimento, com tempo médio de uso de $2,3 \pm 1,1$ anos.

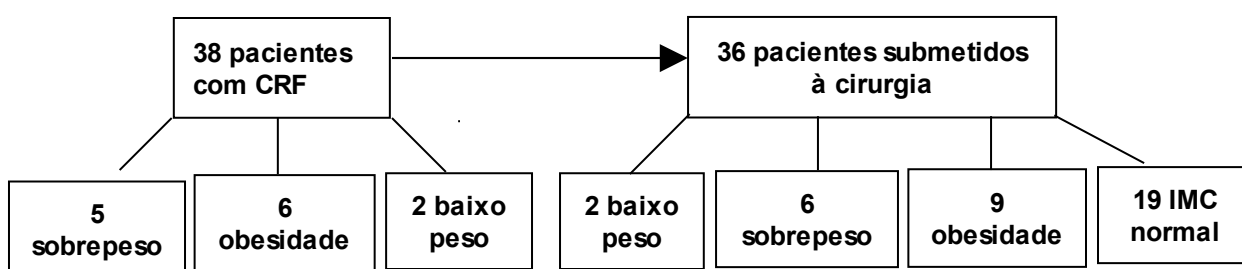


FIGURA 5 - EVOLUÇÃO DO IMC APÓS A REALIZAÇÃO DO TRATAMENTO NOS PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA. IMC (ÍNDICE DE MASSA CORPORAL)

FONTE: O autor (2008)

NOTA: CRF (craniofaringeoma); IMC (índice de massa corporal).

Quando avaliada a localização do tumor para os pacientes submetidos ao tratamento, observou-se que dos nove pacientes obesos, seis (66,6%) apresentavam localização selar e supra-selar, dois localização selar (22,2%), e um localização exclusivamente supra-selar (11,1%).

4.7 AVALIAÇÃO PROSPECTIVA

4.7.1 Convocação dos Pacientes

Foi realizada busca ativa dos 38 pacientes incluídos no estudo, dos quais foram localizados 24. Destes, 12 estavam em acompanhamento médico regular na UEP e dois no SEMPR. Os dois pacientes com craniofaringeoma calcificado foram excluídos desta avaliação. Excluiu-se um paciente porque estava em estágio terminal da doença, com recidiva tumoral, cefaléia intensa, obesidade severa, insuficiência cardíaca congestiva grave, diabetes *mellitus* e amaurose bilateral. Outra paciente também não participou desta fase do estudo por estar com amaurose bilateral e paraplegia, que, segundo a responsável, ocorreram após as sessões de radioterapia. Esta paciente também apresentava obesidade e fazia uso de hipoglicemiante oral (biguanida), sem exames disponíveis confirmando se tinha diagnóstico de diabetes.

A média de idade dos pacientes admitidos no estudo prospectivo foi de 19,7 \pm 7,0 anos (mediana 18,6 anos, variando de 11,2 a 35,4 anos).

Três pacientes convocados estavam sem acompanhamento médico e sem reposição hormonal adequada. O primeiro, sexo masculino, 26 anos de idade, sem tratamento há dois anos. O segundo, sexo feminino, 29 anos, sem reposição há oito anos. O terceiro, sexo feminino, sem reposição hormonal há cerca de três meses. Todos apresentavam insuficiência adrenal e hipotireoidismo, confirmados laboratorialmente, sendo que os dois primeiros apresentavam também hipogonadismo. Apenas a terceira paciente fazia reposição de estrogênio e progesterona, e apresentava sinais puberais estágio de *Tanner* M4 P1. Em dois pacientes, as justificativas para a perda de seguimento e descontinuidade do tratamento foram relacionadas à dificuldade para conseguir o agendamento de consulta pela unidade básica de saúde. Uma paciente parou o tratamento por considerar que o uso de prednisona resultava em aumento de peso, apesar de não apresentar sobrepeso ou obesidade ou sinais de síndrome de *Cushing*. Os três pacientes reiniciaram as reposições hormonais, com melhora clínica substancial dos sinais de hipopituitarismo. As coletas de exames foram repetidas após estabilização do quadro clínico. Estes pacientes foram orientados a continuar o acompanhamento médico, sendo agendados seus retornos na UEP.

4.7.2 Teste Oral de Tolerância à Glicose

Dos 20 pacientes selecionados, um paciente não realizou o TOTG apesar de ter ido ao local para fazer o exame. O paciente não suportou as horas necessárias de jejum pelo que tornou-se agressivo e recusando-se à coleta de sangue. Este paciente apresentava obesidade (IMC = 38,6) e história de hiperfagia sem saciedade. Já fazia uso de hipoglicemiante oral (biguanida) para tratamento de intolerância à glicose e encontrava-se em acompanhamento médico na sua cidade.

Dos 19 pacientes que realizaram o TOTG, a glicemia de jejum média foi de $90,3 \pm 9,1$ mg/dl (mediana de 87,0mg/dl, variando de 76,0 a 107,0mg/dl,). No grupo com IMC normal, a média da glicemia de jejum foi $86,0 \pm 5,8$ mg/dl. Já no grupo com IMC alterado (sobrepeso e obesidade), foi de $97,6 \pm 9,4$ mg/dl ($p = 0,01$). A média do HOMA-IR foi de $2,6 \pm 2,9$. Nos pacientes com IMC normal, a média do HOMA-IR foi de $1,1 \pm 0,7$ enquanto que no grupo com IMC alterado foi de $5,1 \pm 2,4$ ($p = 0,02$). Quatro pacientes (21,0%) apresentaram intolerância à glicose, destes, dois apresentavam obesidade, um sobrepeso, e um IMC normal para a idade. Nenhum apresentou diabetes *mellitus* tipo 2. Dos 19 pacientes avaliados, 14 usaram GH. Dos quatro pacientes com intolerância à glicose, 2 fizeram uso de GH. A figura 6 mostra o comportamento das glicemias e do índice HOMA-IR de acordo com o IMC dos pacientes.

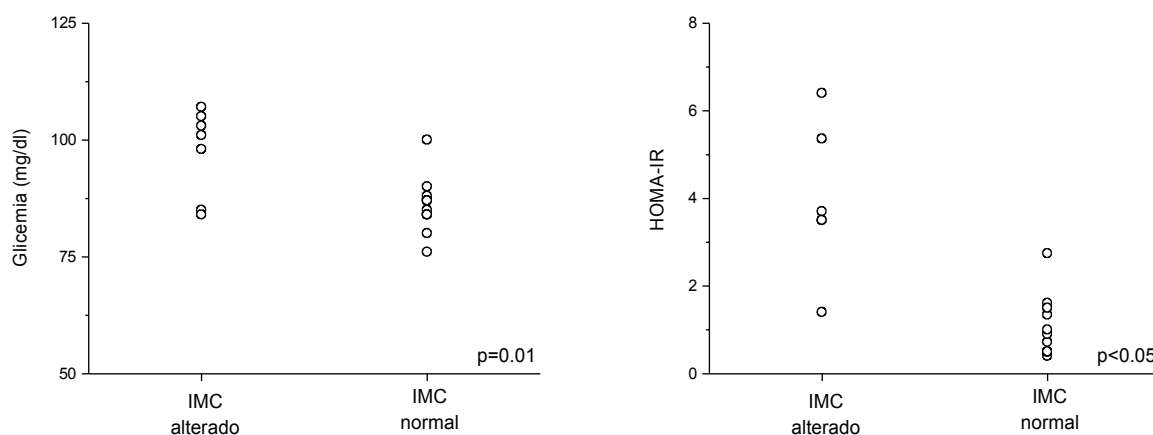


FIGURA 6 - NÍVEL DE GLICEMIA E HOMA-IR DE ACORDO COM O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

FONTE: O autor (2008)

NOTA: Teste t de Student.

4.7.3 Perfil Lipídico

A avaliação do perfil lipídico foi possível em 29 dos 36 pacientes que receberam tratamento, tanto nos 19 convocados que realizaram o TOTG como em alguns pacientes que realizaram os exames durante o acompanhamento regular. A tabela 5 mostra os valores individuais encontrados e o IMC na época da coleta e uso de GH.

TABELA 5 - PERCENTIL DO IMC, USO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO E CONCENTRAÇÕES DE COLESTEROL TOTAL, HDL, LDL E TRIGLICERÍDEOS NOS PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA

REGISTRO	IMC	IMC PERCENTIL	USOU GH	IDADE NO PERFIL	CT* (mg/dl)	HDL* (mg/dl)	LDL* (mg/dl)	TG* (mg/dl)
2363542	20,88	39,45	n	18	159			87
2937972	23,31	66,5	n	>20	187	39	125	117
7125453	19,43	6,92	s	>20	166	54	101	56
9197001	19,96	27,61	s	>20	336	37	224	375
10281750	18,68	2,92	s	>20	207	39	140	139
10668727	24,02	61,97	s	>20	247	43	184	101
10748461	29,94	93,93	n	>20	174	37	77	300
10885400	19,64	22,89	s	>20	202	30	135	184
11732771	23,28	66,27	s	19	123			57
12353561	38,54	99,57	s	19	210	47	126	184
12154046	19,59	32,05	s	8	144			148
12656106	30	93,07	s	>20	196	46	110	198
12777485	21,39	28,22	s	>20	180	41	129	49
14459529	27,02	84,99	s	19	168	27,3	115	130
14537961	27,14	92,57	n	18	174	28	117	145
14559493	17,91	10,56	s	8	135			137
14876510	37,25	98,45	s	17	169			151
15471735	25,42	94	n	11	190	47	119	118
15474300	19,98	37,01	s	17	225	58	146	105
15951818	18,26	23,63	s	13	195	62	121	60
16188310	22,12	65,91	s	17	218	39	162	85
18069792	21,01	55,4	s	15	166	50	93	116
18183803	23,67	75,98	n	18	252	52	147	262
18269490	22,26	91,39	s	6	160	41,2	87	157
19122905	26,25	94,39	s	14	118	50	49	96
19150569	29,27	95	s	19	180	40	110	151
19350428	17,76	52,14	n	12	153	39	90	120
19674053	31,24	98,92	s	11	328	76	193	297
19758397	17,07	16,18	s	14	145	61	77	32

FONTE: O autor (2008)

NOTA: CT (colesterol total); HDL (lipoproteína de alta densidade-colesterol); LDL (lipoproteína de baixa densidade-colesterol); TG (triglicerídeos); n (não); s (sim).

Dos 29 pacientes, 22 receberam hormônio de crescimento, e destes 15 já haviam encerrado o tratamento no momento da coleta de exames. O tempo médio ocorrido desde a suspensão do GH até a avaliação laboratorial foi de $6,6 \pm 2,6$ anos. As concentrações de triglicerídeos variaram de 32 a 375mg/dl. Doze dos 29 pacientes (41,4%) apresentavam hipertrigliceridemia. Quatro deles tinham IMC normal; quatro, sobrepeso e quatro, obesidade. Oito dos 12 pacientes haviam feito uso de hormônio de crescimento. Não houve diferença sobre a concentração média de triglicerídeos entre os pacientes que receberam GH ($136,7 \pm 80,5$ mg/dl) e o grupo de pacientes não tratados com GH ($164,1 \pm 82,3$ mg/dl) ($p = 0,52$). Também não houve diferença na concentração média de triglicerídeos entre os pacientes em reposição hormonal no momento da avaliação ($120,4 \pm 87,4$ mg/dl) e os que já estavam sem GH ($144,3 \pm 79,0$ mg/dl) ($p = 0,35$).

Com relação ao colesterol total (CT), a concentração mínima foi de 118mg/dl e máxima de 336mg/dl. Com relação às alterações encontradas, sete pacientes (24,1%) apresentavam concentrações aumentadas, sendo que destes, cinco tinham IMC normal e dois eram obesos. Dos sete pacientes, apenas um não havia feito tratamento com GH e seu IMC era normal. Não houve diferença entre as concentrações de colesterol total entre os pacientes que receberam GH ($191,7 \pm 56,2$ mg/dl) e os que não o receberam ($184,1 \pm 32,8$ mg/dl) ($p = 0,89$). Também não foi encontrada diferença entre os pacientes ainda em uso de GH ($190,0 \pm 68,9$ mg/dl) e os que já encerraram o tratamento ($192,5 \pm 52,0$ mg/dl) ($p = 0,93$).

As concentrações de colesterol LDL e HDL foram obtidas em 24 pacientes. O LDL colesterol mínimo foi de 49mg/dl e máximo de 224mg/dl. Estava elevado em sete pacientes (29,0%), sendo que seis deles apresentavam IMC normal e apenas um tinha obesidade. Apenas um paciente não havia feito uso de GH, e seu IMC era normal. A média de LDL-c entre os pacientes tratados com GH foi de $127,9 \pm 43,1$ mg/dl e, no grupo sem GH, foi de $112,5 \pm 25,2$ mg/dl ($p = 0,30$). O LDL dos pacientes em uso atual de GH teve valor médio de $111,7 \pm 50,5$ mg/dl e nos que pararam o hormônio teve valor médio de $138,1 \pm 36,4$ mg/dl ($p = 0,25$). A concentração mínima de HDL foi de 27,3mg/dl e a máxima 76,0mg/dl. Estava diminuído em oito (33,3%) pacientes, sendo que cinco deles tinham IMC normal, um apresentava obesidade e dois, sobrepeso. Dos oito pacientes com HDL diminuído, três não fizeram uso de GH, sendo que dois eram obesos. No grupo que recebeu GH a média foi de $46,7 \pm 12,1$ mg/dl e, no grupo que não recebeu GH, foi $40,3 \pm$

8,33mg/dl ($p = 0,17$). Não houve diferença significativa entre os com uso atual de GH ($54,1 \pm 13,0$ mg/dl) e os que já suspenderam o tratamento ($42,0 \pm 9,2$ mg/dl) ($p = 0,06$).

A figura 7 mostra as concentrações de CT, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos entre os pacientes com e sem reposição de hormônio de crescimento.

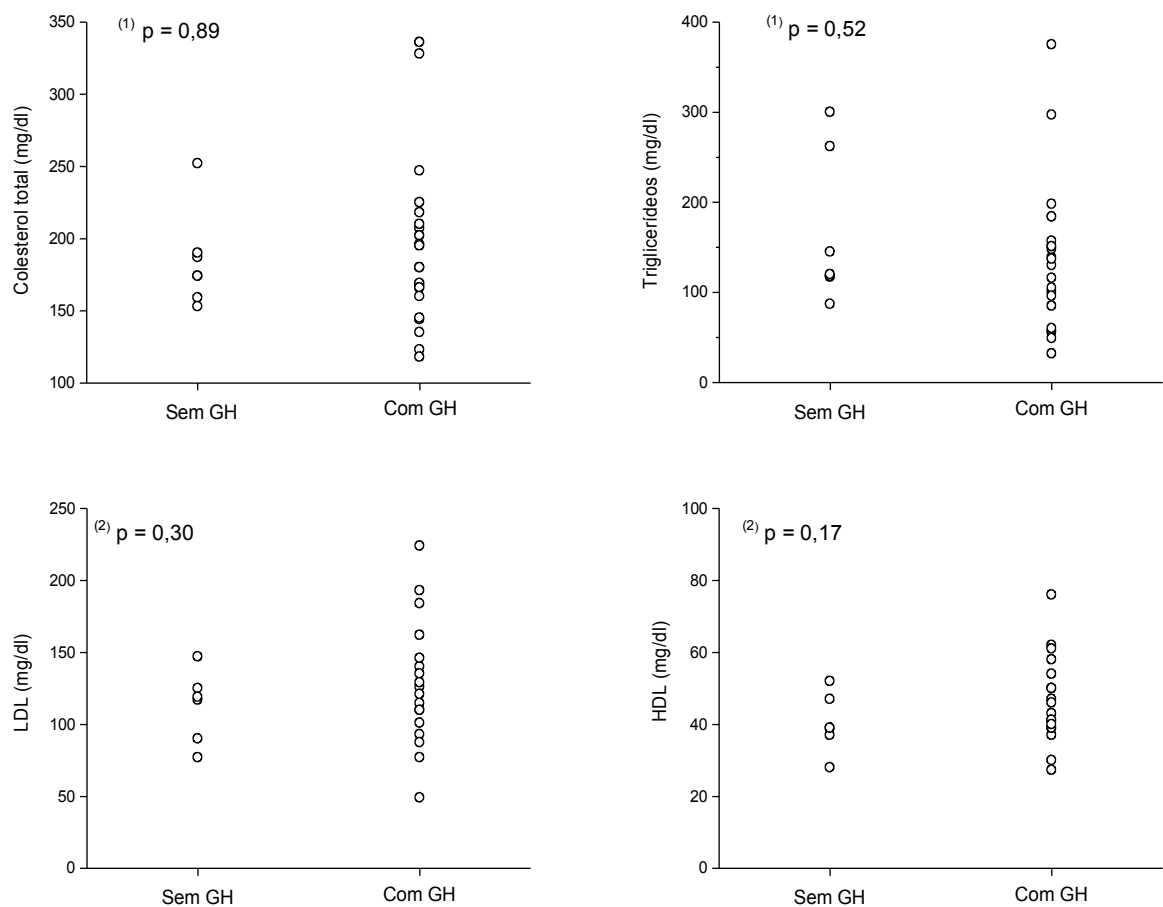


FIGURA 7 - PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA DE ACORDO COM O USO OU NÃO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

FONTE: O autor (2008)

NOTA: ⁽¹⁾ teste de Mann-Whitney.

⁽²⁾ teste t de Student.

4.7.4 Síndrome Metabólica

Os 20 pacientes foram avaliados quanto ao preenchimento dos critérios de síndrome metabólica. Como não há consenso na literatura quanto à definição de síndrome metabólica em crianças (FORD; LI, 2008), optou-se por usar os critérios da *International Diabetes Federation* (IDF). Os critérios da IDF para adultos jovens e crianças incluem: presença de obesidade visceral associada a dois ou mais fatores (resistência insulínica, diminuição de HDL, aumento de LDL ou de triglicerídeos e hipertensão arterial sistêmica) (ZIMMET *et al.*, 2007). Foram considerados a presença de resistência insulínica, os níveis de HDL e de triglicerídeos e a presença de obesidade, uma vez que a mensuração da circunferência abdominal não era disponível para todos os pacientes. Dos 20 pacientes avaliados, cinco (25,0%) preencheram os critérios de síndrome metabólica, e destes, dois apresentavam o índice HOMA-IR $> 2,71$ e o TOTG alterado. A média de idade destes cinco pacientes foi de $18,6 \pm 6,0$ anos. Quatro pacientes (20,0%) que não preenchiam os critérios para SM segundo o IDF, apresentavam TOTG e o índice de HOMA-IR alterados.

5 DISCUSSÃO

O craniofaringeoma é um tumor raro, porém responsável por mais de 80,0% dos tumores localizados na região da hipófise na infância (MAY *et al.*, 2006). Mesmo sendo um tumor de baixa incidência, neste estudo foram avaliados 38 pacientes, atendidos no Hospital de Clínicas da UFPR, encaminhados de cidades do Estado do Paraná e de outros estados. Como não se trata de um registro ou banco de dados populacional, não foi avaliada a taxa de incidência desse tumor na região.

Quanto à distribuição por sexo, foi encontrado um predomínio de casos no sexo masculino, na proporção de 1,7 para 1. Esse achado difere do encontrado em outros estudos que não apontam diferença para gênero (BUNIN *et al.*, 1998; LOSA *et al.*, 2004; HAUPT *et al.*, 2006). Quanto à faixa etária, a média encontrada de 10,4 anos é condizente com a descrita na literatura, que aponta o predomínio de craniofaringeoma na infância, principalmente entre 5 e 14 anos de idade.

O diagnóstico de craniofaringeoma foi confirmado pelo exame anátomo-patológico em 26 pacientes dos quais, a diferenciação dos subtipos foi definida apenas em 3 casos (dois CRF adamantinomatoso e um papilar). Os dois pacientes com o subtipo adamantinomatoso tinham comprometimento supra-selar e o paciente com o subtipo papilar apresentava comprometimento intra, para e supra-selar. Destes, todos sofreram ressecção parcial do tumor. Devido ao pequeno número com definição de subtipos, não foi possível avaliar se o subtipo papilar tem melhor prognóstico por apresentar menor aderência ao tecido cerebral adjacente, como descrito por alguns autores (KARAVITAKI *et al.*, 2006). Os dois subtipos são facilmente distinguíveis, porém, devido à ocorrência de tumores que contêm achados típicos dos dois padrões histológicos e a contribuição desses achados no prognóstico permanecer incerta, há divergências entre autores quanto a necessidade dessa subdivisão (KARAVITAKI *et al.*, 2006; NOZZA; GAMBINI, 2006; MILLER, 1994).

Com relação à localização do tumor, observou-se que foi semelhante à descrita na literatura (intra-selar 14,3%, supra-selar 31,4%, e supra e intra-selar associados 54,3%).

Aproximadamente 70,0% dos pacientes tiveram o diagnóstico da doença após 12 meses do início das manifestações clínicas. Em apenas 8 pacientes o

diagnóstico foi realizado com menos de 6 meses do início dos sintomas. Os principais sinais e sintomas encontrados foram a cefaléia e as alterações visuais (especialmente a hemianopsia bitemporal). Na seqüência, observou-se principalmente a diminuição do crescimento e hipertensão intracraniana. Essa seqüência de achados foi descrita por Petit (1986), Van Effenterre e Boch (2002), Halac e Zimmerman (2005), Karavitaki *et al.* (2005), Albright (2005), May *et al.* (2006), e Müller (2008). O longo tempo para o diagnóstico talvez se deva, em parte, à dificuldade de percepção e relato da hemianopsia pelo paciente pediátrico. A diminuição do crescimento é um dado importante do comprometimento da hipófise, nem sempre valorizado, o que faz com que o diagnóstico seja tardio e acabe evoluindo para HIC, como aconteceu em aproximadamente 30,0% dos pacientes avaliados.

5.1 DEFICIÊNCIAS HORMONAIS AO DIAGNÓSTICO

Segundo Halac e Zimmerman (2005) e May *et al.* (2006), as deficiências hormonais estão presentes em 80,0 a 90,0% dos pacientes com craniofaringeoma no momento do diagnóstico. Entretanto, a urgência das manifestações clínicas relacionadas à hipertensão intracraniana muitas vezes dificulta a investigação hormonal durante a abordagem inicial do paciente. No presente estudo, apenas metade dos pacientes havia realizado a investigação no momento do diagnóstico, e a outra metade foi encaminhada ao Hospital de Clínicas, após o procedimento cirúrgico. Nos pacientes investigados, a deficiência de GH foi a mais comum (94,7%), seguida pela deficiência de TSH (36,8%). A freqüência dessas deficiências foi maior do que a encontrada por De Vries, Lazar e Phillip (2003), Halac e Zimmerman (2005), Hopper *et al.* (2006) e Di Battista *et al.* (2006). Uma justificativa para a freqüência de deficiência de GH encontrada talvez se deva ao fato de a UEP ser um serviço de referência estadual para o tratamento da deficiência de GH com conseqüente encaminhamento de pacientes com baixa estatura, independente da etiologia. As deficiências de LH e FSH foram menos freqüentes que o descrito na literatura. Tal resultado se deva, provavelmente, ao fato de muitos pacientes ainda não apresentarem idade para o desenvolvimento espontâneo da puberdade, ficando

difícil diferenciar a deficiência da situação fisiológica de pré-puberdade. A deficiência de ACTH ocorreu com frequência semelhante à descrita na literatura e a deficiência de ADH foi um pouco mais freqüente. Essa maior frequência de diabetes *insipidus* pode ser decorrente da demora no diagnóstico, com aumento do tumor comprometendo a neuro-hipófise.

5.2 TRATAMENTO

Dos 38 pacientes avaliados, 36 foram submetidos à cirurgia associada ou não à radioterapia adjuvante. Os dois pacientes com CRF calcificados estão em acompanhamento no hospital de Clínicas, sem progressão do tumor. Dos pacientes operados, 14 tiveram ressecção total do tumor e destes, apenas um recebeu radioterapia adjuvante. A recorrência do tumor ocorreu em 4 dos 14 pacientes com ressecção total do tumor (28,6%), inclusive no que recebeu a RT. Dos 22 pacientes submetidos à ressecção parcial do tumor, 50,0% receberam RT associada, e 27,3% destes necessitaram uma nova intervenção. Dos 50,0% restantes que sofreram ressecção parcial e não receberam tratamento adjuvante, 63,6% precisaram de nova intervenção. Estes resultados indicam que a necessidade de novo procedimento por recorrência tumoral ou por aumento do volume do tumor residual foi semelhante entre os pacientes submetidos à ressecção total e os que receberam ressecção parcial associada à RT adjuvante. Entretanto, demonstra a maior necessidade de mais um procedimento cirúrgico nos pacientes submetidos à ressecção parcial do tumor sem RT associada.

Na literatura não existe consenso quanto à melhor opção terapêutica, se ressecção total ou parcial associada à RT, devendo o procedimento ser escolhido pela localização e extensão do CRF. A análise apenas dos índices de sobrevida não indica necessariamente o sucesso terapêutico, uma vez que se busca maior sobrevida associada a menor morbidade para o paciente (OHMORI; COLLINS; FUKUSHIMA, 2008). No presente estudo, os resultados obtidos com ressecção total ou parcial associada à RT foram semelhantes no que se refere à necessidade de nova intervenção, sugerindo que a opção mais segura seria a ressecção parcial complementada pela RT, principalmente quando há comprometimento hipotalâmico.

Esta opção traz menor risco de lesão de estruturas cerebrais importantes e as conseqüentes seqüelas que podem decorrer do procedimento. Este resultado é condizente com o descrito por autores como Rilliet, Vernet e Pica (2005), Marchal *et al.* (2005), Cama *et al.* (2006), Zona e Spaziante (2006), Minniti *et al.* (2007) e Müller (2008). Com relação à radioterapia, Müller (2008) sugere que deveria ser usada a menor margem satisfatória possível (não maior do que 5mm) dependendo da configuração precisa do tumor, ou até mesmo menor se houver risco de lesão de estruturas, como o quiasma óptico.

Quanto às deficiências hormonais após o tratamento, as porcentagens encontradas neste estudo (GH = 97,0%, TSH = 88,9%, ACTH = 80,5% e ADH = 75,0%) são semelhantes às descritas em estudos, como o de Halac e Zimmerman (2005). Não foi observado crescimento normal ou exagerado associado à hiperfagia e obesidade ou puberdade precoce. A deficiência de LH/FSH foi encontrada em 77,4% dos pacientes. Porém, devido a alguns pacientes ainda não estarem em época de desenvolvimento espontâneo da puberdade, o resultado poderá ter porcentagens ainda maiores em uma avaliação futura.

5.3 AVALIAÇÃO FÍSICA APÓS PROCEDIMENTO

5.3.1 Estatura e Tratamento com Hormônio de Crescimento

Como esperado, a maioria dos pacientes com deficiência de GH apresentava comprometimento da estatura (67,0% com escore Z da estatura menor do que -2,0) e estavam abaixo do alvo familiar. Dos 9 pacientes deficientes de GH que não receberam tratamento com GH, 6 atingiram estatura final e ficaram abaixo do alvo familiar, indicando uma perda estatural significativa. Já nos 19 pacientes deficientes de GH que receberam a reposição hormonal, apesar de apresentarem uma estatura inicial (em escore Z) semelhante à dos 9 pacientes que não receberam GH, a mediana em escore Z da estatura final ficou em -0,93, mais elevada do que a do grupo não tratado. O resultado foi ainda melhor quando feita a comparação entre os pacientes usando GH de forma regular e irregular (8 pacientes com uso regular –

mediana em escore $Z = -0,06$). Esses resultados confirmam os já descritos por autores como Karavitaki *et al.* (2006). A irregularidade do tratamento foi justificada em cinco pacientes: em 3 deles a justificativa foi em consequência da recorrência do tumor e em 2, em decorrência do aumento de tumor residual. Estes 5 pacientes necessitaram de nova intervenção cirúrgica, período em que a medicação foi suspensa. Dois deles reiniciaram GH após o segundo procedimento e até o momento não apresentaram mais intercorrências.

Dos 9 pacientes deficientes de GH que não receberam tratamento com hormônio de crescimento, 3 tinham sofrido ressecção total do tumor e 6 ressecção parcial. Dos 6 com ressecção parcial, 5 apresentaram aumento do volume do tumor, com necessidade de novo procedimento. Já a recorrência tumoral ocorreu em três (10,7%) dos 28 tratados e o crescimento de tumor residual aconteceu em dois deles (7,1%) e não houve surgimento de segunda neoplasia em nenhum dos pacientes tratados. A frequência menor de recorrência ou do aumento do volume do tumor nos pacientes que receberam GH sugere que a recorrência do CRF ou o aumento do tumor residual não tenha sido decorrente do uso do GH.

O tratamento com GH é recomendado por possibilitar a recuperação do crescimento em pacientes deficientes que estejam livres do tumor. Entretanto, o uso em pacientes com tumor residual ainda é incerto, embora, neste estudo, tenha ocorrido maior taxa de crescimento de tumor residual com necessidade de nova intervenção no grupo de pacientes que não recebeu GH. O resultado é semelhante ao descrito por Price (1988) e Maneatis *et al.* (2000), que relataram incidência de recorrência tumoral similar ou mesmo menor em pacientes tratados do que em pacientes sem tratamento com GH.

5.3.2 Hiperfagia, Obesidade e Síndrome Metabólica

A queixa de hiperfagia não foi relatada antes da instituição do procedimento cirúrgico. Os fatores associados ao surgimento de obesidade foram provavelmente a extensão da cirurgia e a irradiação hipotalâmica, além da presença de endocrinopatias. Pode-se considerar que o dano da região ventromedial hipotalâmica ou dos núcleos hipotalâmicos pelo tumor, considerados fatores

importantes pela literatura, não foram importantes neste estudo, uma vez que as queixas surgiram após o tratamento cirúrgico. Essas regiões podem ter sido lesadas durante a cirurgia ou após a radioterapia. Também não parece ter havido distúrbio na produção de melatonina, já que não houve queixa de hipersonia pelos pacientes. A diminuição do gasto energético provavelmente foi importante fator colaborador para a obesidade, sendo bem representado por um dos pacientes, que teve como complicação da radioterapia o surgimento de amaurose e paraplegia, com grande aumento de peso ao longo dos anos pós-tratamento. A diminuição pode ainda ser consequência de alteração no sistema nervoso autônomo simpático, que parece mostrar correlação direta com atividade física espontânea e metabolismo basal (SCHÖFL *et al.*, 2002; HARZ *et al.*, 2003). Dos 10 pacientes com queixa de hiperfagia, 70,0% apresentaram obesidade ao longo do acompanhamento e 20,0% sobrepeso, indicando a dificuldade de controle do IMC quando há lesão do centro da saciedade, a despeito das orientações nutricionais e acompanhamento multidisciplinar.

Alguns autores recomendam o tratamento com GH para crianças deficientes de GH com crescimento espontâneo normal porém, com aumento do IMC, na tentativa de obter um efeito metabólico com aumento da massa muscular e diminuição do tecido adiposo (SCHOENLE *et al.*, 1995; DE VILE *et al.*, 1996; MAITER *et al.*, 2006). Dos 6 pacientes que apresentaram sobrepeso e que receberam tratamento com GH, dois tiveram normalização do IMC. Entretanto, não foi observada melhora no IMC nos pacientes que já apresentavam obesidade. O tempo médio entre a cirurgia e o início da reposição hormonal foi de aproximadamente 3 anos, o que permite uma interrogação: esses resultados seriam diferentes caso o uso de GH fosse iniciado mais precocemente? A intervenção precoce com GH tem sido recomendada por autores como Schoenle *et al.* (1995), embora alguns estudos não tenham encontrado mudança na gravidade da obesidade após o uso do GH (DE VILE *et al.*, 1996; GEFFNER *et al.*, 2004).

Ao avaliar a localização do tumor nos 9 pacientes obesos, observou-se que quase 70,0% apresentavam comprometimento selar e supra-selar, sugerindo que, em tumores de maiores dimensões, possa ocorrer maior comprometimento de estruturas cerebrais como a região ventromedial do hipotálamo. Outra possibilidade é que, por serem maiores, também necessitem de um procedimento cirúrgico mais invasivo com consequente lesão de áreas ligadas ao controle do apetite. Este

estudo não teve como objetivo definir o procedimento cirúrgico de escolha, mas pode sugerir que a ressecção parcial seguida de radioterapia possa diminuir a morbidade em alguns casos.

Quanto ao risco de síndrome metabólica, 25,0% dos pacientes avaliados preencheram os critérios do IDF. Essa porcentagem é considerada muito elevada para a idade média dos pacientes (18,6 anos). A obesidade associada ao sedentarismo (muitas vezes resultado de seqüelas do tratamento) predispõe à resistência insulínica, à hipertensão arterial sistêmica e à alteração do perfil lipídico, com aumento do risco de diabetes *mellitus* e doença cardiovascular. Outro fator contribuinte para a hipercolesterolemia é a deficiência de GH (SRINIVASAN *et al.*, 2004).

5.4 AVALIAÇÃO PROSPECTIVA

5.4.1 Teste Oral de Tolerância à Glicose

Dos 19 pacientes avaliados quanto à resistência insulínica e intolerância à glicose, nenhum apresentou diabetes *mellitus*. A média de glicemia e do HOMA-IR estavam dentro dos limites da normalidade. Porém, ao separar os pacientes de acordo com o IMC (normal e sobrepeso/obesidade), observou-se que no grupo de pacientes com IMC normal as médias de glicemia e HOMA-IR foram mais baixas do que a média geral, enquanto que no grupo com IMC alterado, a glicemia foi limítrofe (97,6mg/dl), com média de HOMA-IR > 2,71, evidenciando resistência insulínica .

O paciente que não conseguiu tolerar a período de jejum refletiu, em sua conduta, uma das principais co-morbidades ocasionadas pela lesão do centro de saciedade, que ocasiona ingestão desordenada de alimentos, resultando em aumento progressivo de peso, com desenvolvimento de intolerância à glicose (que o paciente apresentava), podendo ainda evoluir para outras alterações metabólicas (DE VILE *et al.*, 1996).

5.4.2 Perfil Lipídico

A avaliação do perfil lipídico foi realizada em 29 pacientes, sendo que em 12 pacientes com aumento de triglicerídeos não foi observada diferença com relação ao IMC (33,3% com IMC normal, 33,3% com sobrepeso e 33,3% com obesidade). Não foi encontrada diferença significativa entre os níveis de triglicerídeos e colesterol total quanto ao tratamento prévio com GH. Entretanto, dos 7 pacientes com níveis aumentados de colesterol, 5 tinham peso normal e 6 haviam usado GH. Este resultado é concordante ao descrito por Srinivasan *et al.* (2004), que também não encontraram diferença dos níveis de CT entre pacientes com CRF tratados e não tratados com GH. Dos pacientes com LDL-colesterol elevado, apenas 1 tinha alteração do IMC e apenas 1 não havia usado GH. Na verificação do perfil lipídico dos pacientes tratados com GH, não houve diferença entre os que estavam em uso do hormônio no momento da avaliação laboratorial e os que já haviam cessado a reposição há alguns anos. A literatura traz resultados divergentes quanto aos benefícios do GH no perfil lipídico na faixa etária pediátrica (KOHNO *et al.*, 1995; SRINIVASAN *et al.*, 2004), porém este é bem estabelecido para adultos deficientes de GH (COLAO *et al.*, 1997; BOOT *et al.*, 1997). Pode, então, ser sugerido que ocorra piora progressiva do perfil lipídico com o avançar da idade, tempo em que a resposta ao uso de hormônio de crescimento poderia ser mais bem evidenciada, e que, para os pacientes pediátricos com perfil lipídico alterado em vigência do uso de GH, os níveis seriam ainda piores sem a reposição hormonal adequada.

6 CONCLUSÕES

- 1) Os sinais e sintomas mais prevalentes (cefaléia, alteração da visão e diminuição do crescimento) são pouco valorizados, o que ocasiona atraso no diagnóstico da doença, e muitas vezes hipertensão intracraniana, com maior risco de morte;
- 2) Antes da cirurgia, a deficiência de GH foi o distúrbio hormonal mais prevalente, e resultou em estatura abaixo da estatura alvo quando não realizada reposição hormonal adequada. A estatura final dos pacientes tratados com GH não foi significativamente diferente da estatura alvo;
- 3) No tratamento, a ressecção parcial do tumor, associada à radioterapia adjuvante, apresentou resultados semelhantes aos encontrados na ressecção total do tumor quanto à necessidade de nova intervenção (recorrência tumoral), com menor risco de seqüelas por lesão de estruturas cerebrais adjacentes;
- 4) Não houve aumento de recorrência ou de crescimento do tumor residual nos pacientes tratados com GH em relação aos não tratados, nem surgimento de segunda neoplasia;
- 5) A glicemia de jejum e o HOMA-IR foram mais elevados nos pacientes com aumento do IMC, e, alterações nestes parâmetros estiveram presentes em 4 pacientes;
- 6) O perfil lipídico não foi influenciado pelo IMC ou pelo uso de GH;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, L.C.; NELSON, J.; SMITH, S. J. Quantitative Analysis of Cadherin-Catenin-Actin Reorganization during Development of Cell-Cell Adhesion. **J Cell Biol**, New York, v. 135, n. 6, part. 2, p. 1899-1911, Dec. 1996.

AKIMURA, T. *et al.* Infraseellar craniopharyngioma. **Neuroradiology**, Berlin/Heidelberg, v. 31, n.2, p. 180-183, Mar. 1989.

ALBRIGHT, A. L. *et al.* Individualized treatment of pediatric craniopharyngiomas. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 649-654, Aug. 2005.

BARUA, K. *et al.* Treatment of Recurrent Craniopharyngiomas. **Kobe J Med Sci**, Kobe, v. 49, n. 6, p.123-132, 2003.

BIN-ABBAS, B. *et al.* Endocrine sequelae of childhood craniopharyngioma. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 14, n. 7, p. 869-874, Jul-Aug. 2001.

BLETHEN, S. L.; WELDON, V. V. Outcome in children with normal growth following removal of a craniopharyngioma. **Am J Med Sci**, Philadelphia, v. 292, n.1, p. 21-24, Jul. 1986.

BOCH, A. L.; VAN EFFENTERRE, R.; KUJAS, M. Craniopharyngiomas in two consanguineous siblings: Case report. **Neurosurgery**, Stanford, v. 41, n. 5, p. 1185-1187, Nov 1997.

BOOT, A. *et al.* Changes in Bone Mineral Density, Body Composition, and Lipid Metabolism during Growth Hormone (GH) Treatment in Children with GH Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 82, p. 2423 – 2428, Aug. 1997.

BRITO, V. N. *et al.* Diagnostic Value of Fluorometric Assays in the Evaluation of Precocious Puberty **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 84, n. 10, p. 3539 – 3544, Oct. 1999.

BÜLOW, B. *et al.* Postoperative Prognosis in Craniopharyngioma with Respective to Cardiovascular Mortality, Survival, and Tumor Recurrence. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 83, n.11, p. 3897-3904, Nov. 1998.

BUNIN, G. R. *et al.* The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. **J Neurosurg**, Philadelphia, v. 89, p. 547 -551, Oct. 1998.

BUSLEI, R. *et al.* Common mutations of β -catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. **Acta Neuropathol**, Berlin/Heidelberg, v.109, p. 589-597, May 2005.

CÁCERES, A. Intracavitary therapeutic options in the management of cystic craniopharyngioma. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 705-718, Aug. 2005.

CAMA, A. *et al.* Conservative surgical approach in treatment strategy of craniopharyngioma: experience at a single institution in Italy. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 337-340, Apr. 2006.

CAVALHEIRO, S. *et al.* Use of Interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 719-724, Aug. 2005.

CINALLI, G. *et al.* The role of transventricular neuroendoscopy in the management of craniopharyngiomas: three patient reports and review of the literature. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 341-354, Apr. 2006.

CLAYTON, P. E. *et al.* Craniopharyngioma recurrence and growth hormone therapy. **Lancet**, London, v. 1, n. 8586, p. 642, Mar. 1988.

CONACCI-SORREL, M.; ZHURINSKY, J.; BEN-ZE'EV, A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. **J Clin Invest**, Ann Arbor, v. 109, n. 8, p. 987-991, Apr. 2002.

CROTTY, T. B. *et al.* Papillary Craniopharyngiomas: a clinicopathological study of 48 cases. **J Neurosurg**, Pittsburgh, v. 83, Suppl. 2, p. 206-214, Aug. 1995.

CURRAN, J. G.; O' CONNOR E. Imaging of craniopharyngioma. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 635-39, Aug. 2005.

DAMALAS, A. *et al.* Excess beta-catenin promotes accumulation of transcriptionally active p53. **The EMBO Journal**, London, v. 18, n.11, p. 3054-3063, Jun. 1999.

DARENDELILER, F. *et al.* Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: Analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). **Acta Paediatr**, New Jersey, v. 95, n. 10, p. 1284-90, Oct. 2006.

DEFOORT-DHELLEMES, S. *et al.* Craniopharyngioma: ophthalmological aspects at diagnosis. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 321-324, Apr. 2006.

DEVILE, C. J. *et al.* Growth arrest despite growth hormone replacement, post-craniopharyngioma surgery. **J R Soc Med**, London, v. 88, n. 4, p. 227-228, Apr. 1995.

DE VILE, C. J. *et al.* Obesity in Childhood Craniopharyngioma: Relation to Post-Operative Hypothalamic Damage Shown by Magnetic Resonance Imaging. **J. Clin. Endocrinol. Metab**, Bethesda, v. 81, n. 7, p. 2734-37, Jul. 1996.

DE VRIES, L.; WEINTROB, N.; PHILLIP, M. Craniopharyngioma Presenting as Precocious Puberty and Accelerated Growth. **Clin Pediatr**, London, v. 42, n. 2, p. 181-84, Mar. 2003.

DE VRIES, L.; LAZAR, L.; PHILLIP M. Craniopharyngioma: presentation and endocrine sequelae in 36 children. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 16, n. 5, p.703-10, Jun. 2003.

DHELLEMMES, P.; VINCHON, M. Radical resection for craniopharyngiomas in children: surgical technique and clinical results. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 329-335, Apr. 2006.

DI BATTISTA, E. *et al.* Endocrine and growth features in childhood craniopharyngioma: a mono-institutional study. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 431-437, Apr. 2006.

DI ROCCO, C. *et al.* Surgical management of craniopharyngiomas- experience with a pediatric series. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 355-366, Apr. 2006.

DIETZ, W. H.; BELLIZZI, M. C. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 70, n. 1, p. 1235-55, Jul. 1999.

DIPATRI, A. J.; PRABHU, V. A history of the treatment of craniopharyngiomas. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 606-621, Aug. 2005.

DIVALI, S. A.; WONDISFORD, F. E. TRH Testing in Its Infancy. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 93, n. 2, p. 378-79, Feb. 2008.

ERGUN-LONGMIRE, B. *et al.* Growth Hormone Treatment and Risk of Second Neoplasms in the Childhood Cancer Survivor. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 91, n. 9, p. 3494-3498, Sep. 2006.

ERTURK, E.; JAFFE, C. A.; BARKAN, A. L. Evaluation of the Integrity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Insulin Hypoglycemia Test **J. Clin. Endocrinol. Metab**, Bethesda, v. 83, n. 7, p. 2350 –54, Jul. 1998.

FAGLIA, G. The clinical impact of the thyrotropin-releasing hormone test. **Thyroid**, New York, v. 8, n.10, p.903-8, Oct. 1998.

FORD, E. S.; LI, C. Defining the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Will the Real Definition Please Stand Up? **J Pediatr**, St Louis, v. 152, p. 160-4, Feb. 2008.

FRANZONE, P.; BERRETTA, L.; BARRA, S. Review of the role of radiotherapy in craniopharyngiomas: how does patient age influence management decisions? **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 395-397, Apr. 2006.

GEFFNER, M. *et al.* Changes in Height, Weight, and Body Mass Index in Children with Craniopharyngioma after Three Years of Growth Hormone Therapy: Analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 89, n. 11, p. 5435-5440, Nov. 2004.

GHIRARDELLO, S. *et al.* Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 413-421, Apr. 2006.

GIANGASPERO, F. *et al.* Suprasellar papillary squamous epithelioma ("papillary craniopharyngioma"). **Am J Surg Pathol**, Philadelphia, v. 8, Suppl. 1, p. 57-64, Jan. 1984.

GREEN, A. L.; YEH, J. S.; DIAS, P. S. Craniopharyngioma in a mother and daughter. **Acta Neurochir**, New York, v. 144, n. 4, p. 403-404, Apr. 2002.

GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 85, n. 11, p. 3990-3, Nov. 2000.

GUPTA, D. K. *et al.* Recurrence in craniopharyngiomas: Analysis of clinical and histological features. **J Clin Neurosci**, Basel, v. 13, n. 4, p. 438-442, May. 2006.

HABRAND, J. L. *et al.* Radiation therapy in the management of craniopharyngioma: current concepts and future developments. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 389-394, Apr. 2006.

HAFEZ, M. A. *et al.* Pediatric craniopharyngioma--rationale for multimodal management: the Egyptian experience. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 371-380, Apr. 2006.

HALAC, I.; ZIMMERMAN, D. Endocrine manifestations of craniopharyngioma. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, n. 8-9, p. 640-8, Aug. 2005.

HALD, J. K.; ELDEVIK, O. P.; SKALPE, I. O. Craniopharyngioma identification by CT and MR imaging at 1.5 T. **Acta Radiol**, London, v. 36, n. 2, p. 142-7, Mar. 1995.

HARGRAVE, D. R. Does chemotherapy have a role in the management of craniopharyngioma? **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 407-412, Apr. 2006.

HARZ K. J. *et al.* Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 88, n. 11, p. 5227-31, Nov. 2003.

HAUPT, R. *et al.* Epidemiological Aspects of Craniopharyngioma. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 289-293, Apr. 2006.

HIRUNPAT, S., *et al.* Optic Tract Edema: A Highly Specific Magnetic Resonance Imaging Finding for the Diagnosis of Craniopharyngiomas. **Acta Radiol**, London, v. 46, n. 4, p. 419-423, Jul 2005.

HOFFMAN, H. J. Surgical management of craniopharyngioma. **Pediatr Neurosurg**, v. 21, Suppl. 1, p. 44-49, 1994.

HOPPER, N. *et al.* The pre-operative endocrine assessment of craniopharyngiomas. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 325-327, Apr. 2006.

HÜLSKEN, J.; BEHRENS, J. The Wnt signalling pathway. **J Cell Sci**, ew Jersey, v. 113, p. 3545, Oct. 2000.

HUELSKEN, J.; BEHRENS, J. The Wnt signalling pathway. **J Cell Sci**, New Jersey, v. 115, p. 3977-3978, Nov. 2002.

HUKIN, J. *et al.* Childhood craniopharyngioma: Vancouver experience. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 758-765, Aug. 2005.

IERARDI, D. F. *et al.* Apoptosis in alpha interferon (IFN- α) intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngiomas. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 23, n. 9, p. 1041-6, Sep. 2007.

JAKACKI, R. I. *et al.* Phase II evaluation of interferon-alpha-2a for progressive or recurrent craniopharyngiomas. **J Neurosur**, Charlottesville, v. 92, n. 2, p. 255-260, Feb. 2000.

JENKINS, P. J.; MUKHERJEE, A.; SHALET, S. M. Does growth hormone cause cancer? **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 64, n. 2, p. 115-21, Feb. 2006.

JULOW, J. *et al.* Long-term results and late complications after intracavitary yttrium-90 colloid irradiation of recurrent cystic craniopharyngiomas. **Neurosurgery**, Philadelphia, v. 61, n. 2, p. 288-295, Aug. 2007.

KADRI, H., MAWLA, A. A., MURAD, L. Incidence of childhood brain tumors in Syria (1993-2002). **Pediatr Neurosurg**, v. 41, Suppl.4, p.173-177, Jul-Aug, 2005.

KAHN, E. A. *et al.* Forty-Five years experience with the craniopharyngiomas. **Surg Neurol**, v. 1, v. 1, p. 5-12, Jan. 1973.

KARAVITAKI, N. *et al.* Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 62, p. 397-409, Apr. 2005.

KARAVITAKI, N. *et al.* GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 64, n.5, p. 556-560, May. 2006.

KARAVITAKI, N. *et al.* Craniopharyngiomas. **Endocr Rev**, Bethesda, v. 27, Suppl. 4, p. 371-397. Jun, 2006.

KARAVITAKI, N.; WASS J. A.H. Craniopharyngiomas. **Endocrinol Metab Clin N Am**, Philadelphia, v.37, p. 173-93, Mar. 2008.

KOHNO, H. *et al.* Beneficial effect of growth hormone on atherogenic risk in children with growth hormone deficiency. **J Pediatr**, St Louis, v. 126, n. 6, p. 953-5, Jun. 1995.

KUROMARU, R. *et al.* Long-Term Prospective Study of Body Composition and Lipid Profiles during and after Growth Hormone (GH) Treatment in Children with GH Deficiency: Gender-Specific Metabolic Effects. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 83, n. 11, p. 3890-96, Nov. 1998.

LAFFERTY, A. R.; CHROUSOS, G. P. Pituitary Tumors in Children and Adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 84, n.12, p. 4317-4323 Dec.1999.

LARSEN, P. R. *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**, 10. ed. Philadelphia: Saunders, 2002.

LAWS E. R.; WEISS M. H.; WHITE W. L. Craniopharyngioma. **Expert's Corner**, New York, v. 13, n. 1, p. 55-58, 2003.

LENA, G. *et al.* Craniopharyngioma in children: Marseille experience. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 778-784, Aug. 2005.

LIZUKA, O.; SUZUKI K.; MORI, E. Severe amnesic syndrome and collecting behavior after surgery for craniopharyngioma. **Cogn Behav Neurol**. Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 126-30, Jun. 2007.

LOH. J. A. ; VERBALIS, J. G. Disorders of Water and Salt Metabolism Associated with Pituitary Disease. **Endocrinol Metab Clin N Am**, Philadelphia, v. 37, p. 213-34, Mar, 2008.

Long-Term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas, **Neurosurgery**, Philadelphia, v. 46, p. 291-305, Feb. 2000.

LOSA, M. *et al.* Correlation between clinical characteristics and proliferative activity in patients with craniopharyngioma. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, London, v. 75, p. 889-892, 2004.

LOUIS, D. N. *et al.* The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. **Acta Neuropathol**, Berlin/Heidelberg, v. 114, n. 2, p. 97-109, Aug. 2007.

LUSTIG R. H. *et al.* Risk Factors for the Development of Obesity in Children Surviving Brain Tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 88, n. 2, p. 611-16, Feb. 2003.

MAITER, D. *et al.* Baseline characteristics and response to GH replacement of hypopituitary patients previously irradiated for pituitary adenoma or craniopharyngioma: data from the Pfizer International Metabolic Database. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v. 155, n. 2, p. 253-60, Aug. 2006.

MANEATIS, T. *et al.* Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 13 Suppl. 2, p. 1035-44, Sep. 2000.

MARCHAL, J. C. *et al.* Individualized treatment of craniopharyngioma in children: ways and means. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 655-659, Aug. 2005.

MARSHALL W. A.; TANNER J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Arch Dis Child**, London, v. 44, n. 235, p. 291 - 303, Jun. 1969..

MATTHEWS, F. D. Intraventricular craniopharyngioma. **AJNR. Am J Neuroradiol**, Stanford, v. 4, p. 984-988, Aug. 1983.

MAY, J. A. *et al.* Craniopharyngioma in Childhood. **Adv Pediatr**, v. 53, p. 183-209, 2006.

MERCHANT, T. E. Craniopharyngioma radiotherapy: endocrine and cognitive effects. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 439-446, Apr. 2006.

MILLER, D. C. Pathology of Craniopharyngiomas: Clinical Import of Pathologic Findings. **Pediatr Neurosurg**, New York, v. 21, Suppl. 1, p. 11-17, 1994.

MINNITI, G. *et al.* Fractionated stereotatic conformal radiotherapy following conservative surgery in the control of craniopharyngiomas. **Radiother Oncol**, Amsterdam, v. 82, p. 90-95, Jan. 2007.

MONSON, J. P. Growth Hormone (GH) replacement therapy: cancer in adults treated with GH. **Growth Horm IGF Res**, Amsterdam, v. 10, Suppl. A, p. 50-51, Apr. 2000.

MORGAN, C. Fröhlich's syndrome. **Proc R Soc Med**, London, v. 52, n. 3, p. 180-1; Mar. 1959.

MORTIMER, C. H. *et al.* Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone-Releasing Hormone Test in Patients with Hypothalamic Pituitary-Gonadal Dysfunction. **Br Med J**, London, v. 4, n. 5884, p. 73-77, Oct. 1973.

MÜLLER, H. L. *et al.* Melatonin Secretion and Increased Daytime Sleepiness in Childhood Craniopharyngioma Patients. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 87, n. 8, p. 3993-3996, Aug. 2002.

MÜLLER, H. L. *et al.* Longitudinal Study on Growth and Body Mass Index before and after Diagnosis of Childhood Craniopharyngioma. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 89, n. 7, p. 3298-3305, Jul. 2004.

MÜLLER H. L. *et al.* Consensus and perspectives on treatment strategies in childhood craniopharyngioma: results of a meeting of the craniopharyngioma Study Group (SIOP), Genova, 2004. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 453-454, Apr. 2006.

MULLER, H. L. *et al.* Secondary narcolepsy may be a causative factor of increased daytime sleepiness in obese childhood craniopharyngioma patients. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 423-429, Apr. 2006.

MÜLLER, H. L. Childhood Craniopharyngioma. **Horm Research**, Basel, v. 69, p.193-202, Jan. 2008.

MUST, A.; DALLAL, G. E.; DIETZ, W. H. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 53, n. 4, p. 839-46, Apr 1991.

NISHI, T. *et al.* Prognostic significance of the MIB-1 labeling index for patient with craniopharyngioma. **Int J Mol Med**, Athens, v. 3, Suppl. 2, p. 157-161, Feb, 1999.

NOZZA, P.; GAMBINI, C. Paediatric craniopharyngioma: a pathological review. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 295-298, Apr. 2006.

OHMORI, K.; COLLINS, J.; FUKUSHIMA, T. Craniopharyngiomas in Children. **Pediatr Neurosurg**, v. 43, n. 4, p. 265-78, 2007.

OKINAGA, H.; MATSUNO, A.; OKAZAKI, R. High Risk of Osteopenia and Bone Derangement in Postsurgical Patients with Craniopharyngiomas, Pituitary Adenomas and other Parasellar Lesions. **Endocr J**, Kyoto, v. 52, n. 6, p. 751-756, Dec. 2005.

PETITO, C. K. Craniopharyngioma: Prognostic Importance of Histologic Features. **AJNR. Am J Neuroradiol**, Stanford, v. 17, p. 1441-1442, Sep. 1996.

PINTO, G. *et al.* Hormonal Factors Influencing Weight and Growth Pattern in Craniopharyngioma. **Horm Res**, Basel, v. 53, n. 4, p. 163-169, 2000.

PORETTI, A. *et al.* Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. **Dev Med Child Neurol**, Cambridge, v. 46, n.4, p. 220-9, Apr. 2004.

PRABHU, V. C.; BROWN, H. G. The Pathogenesis of craniopharyngiomas. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 622-627, Aug. 2005.

PREECE, M. A.; PAN H.; RATCLIFFE S. G. Auxological aspects of male and female puberty. **Acta Paediatr Suppl**, London, v. 383, p. 11-3, Sep. 1992.

PRICE, D. A. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn International Growth Database (KIGS) from 1988 to 1996. **Horm Res**, Basel, v. 49, n. 2, p. 91-7, Feb. 1998.

PRICE, D. A. *et al.* Growth Hormone Treatment in Children with Craniopharyngioma in the Pfizer International Growth Database (KIGS). **Pfizer Endocrine Care**, Stockholm, n. 22, p. 08-11, Jan. 2005.

PUGET, S. *et al.* Multimodal treatment of craniopharyngioma: defining a risk-adapted strategy. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 367-370, Apr. 2006.

PUGET, S. *et al.* Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. **J Neurosurg**, Pittsburgh, n. 106, 1 Suppl Pediatrics, p. 3-12, Jan. 2007.

RESENDE, E. A. M. R. *et al.* Assessment of Basal and Gonadotropin-Releasing Hormone-Stimulated Gonadotropins by Immunochemiluminometric and Immunofluorometric Assays in Normal Children. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 92, n. 4, p. 1424-1429, Apr. 2007.

RICKERT, C. H.; PAULUS, W. Lack of chromosomal imbalances in adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. London, v. 74, n.2, p. 260-261, Feb. 2003.

RILLIET, B.; VERNET, O.; PICA, A. The Geneva and Lausanne (French-speaking Switzerland) experience: in favor of the transsphenoidal approach when feasible. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, Lausanne, v. 21, p. 725-728, Aug. 2005.

RIVKEES S. A. differentiation appropriate antidiuretic hormone secretion, inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt wasting: the common, uncommon, and misnamed. **Curr Opin Pediatr**, Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 448-52, Aug. 2008.

RODRIGUES, A. G.; TARDELLI, A. M. D.; PIEROLA, I. C. Testes Dinâmicos. In: MONTE O.; LONGUI C. A.; CALLIARI L. E. P. **Endocrinologia para o Pediatra**, 2ª Edição, São Paulo - Rio de Janeiro - Belo Horizonte, Atheneu, 1998. p. 635.

RODRIGUEZ, F. J. *et al.* The Spectrum of Malignancy in Craniopharyngioma. **Am J Surg Pathol**, Philadelphia, v. 31, n. 7, p. 1020-1028, Jul 2007.

ROSSI, A. *et al.* Neuroimaging of pediatric craniopharyngiomas: a pictorial essay. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 299-319, Apr. 2006.

RIVKEES S. A. Differentiating appropriate antidiuretic hormone secretion, inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt wasting: the common, uncommon, and misnamed. **Curr Opin Pediatr**, Philadelphia, v. 20, n. 4, p.448-52, Aug. 2008.

RUTKA, J. T. Craniopharyngioma. **J Neurosurg**, Pittsburgh, v. 97, p. 1-2, Jul. 2002.

SADOT, E. *et al.* Down-Regulation of β -Catenin by Activated p53. **Mol Cell Biol**, Washington, v. 21, n. 20, p. 6768-6781, Oct. 2001.

SAINTE-ROSE, C. *et al.* Craniopharyngioma, the pendulum of surgical management. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 691-695, Aug., 2005

SARTORETTI-SCHEFER, S. *et al.* MR differentiation of adamantinous and squamous-papillary craniopharyngiomas. **AJNR. Am J Neuroradiol**, Stanford, v. 18, p. 77-87, Jan, 1997.

SCARZELLO. G. *et al.* Acute and late morbidity after limited resection and focal radiation therapy in craniopharyngiomas. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 399-405, Apr. 2006.

SCHIRANE, R.; HAYASHI, T.; TOMINAGA, T. Fronto-basal interhemispheric approach for craniopharyngiomas extending outside the suprasellar cistern. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 669-678, Aug. 2005.

SCHOENLE, E. J. *et al.* Replacement of Growth Hormone (GH) in Normally Growing GH-Deficient Patients Operated for Craniopharyngioma. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 80, n. 2, p. 374-378, Feb. 1995.

SCHÖFL, C. *et al.* Sympathoadrenal Counterregulation in Patients with Hypothalamic Craniopharyngioma. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 87, n. 2, p. 624-29, Feb. 2002.

SEKINE, S. *et al.* Craniopharyngiomas of Adamantinomatous Type Harbor β -Catenin Gene Mutations. **Am J Pathol**, Bethesda, v. 161, n. 6, Dec. 2002.

SETIAN, N. Neuroendocrinologia do Crescimento. In: SETIAN N. **Endocrinologia Pediátrica: Aspectos Físicos e Metabólicos do Recém-Nascido ao Adolescente**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 64-65.

SHAH, G. B.; BHADURI, A. S.; MISRA, B. K. Ectopic craniopharyngioma of the fourth ventricle : case report. **Surg. Neurol**, v. 68, n. 1, p. 96-8, Jul. 2007.

SHALET, S. M. *et al.* The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. **Endocr Rev**, Bethesda, v. 19, n. 2, p. 203-223, Apr. 1998.

SHIN, J. L. *et al.* Cystic Lesions of the Pituitary: Clinicopathological Features Distinguishing Craniopharyngioma, Rathke's Cleft Cyst, and Arachnoid Cyst. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 84, n. 11, p. 3972-3982, Nov. 1999.

SCHULZ-ERTNER, D. *et al.* Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Fairfax, v. 54, n. 4, p. 1114-20, Nov. 2002.

SKLAR, C. A. Childhood brain tumors. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 15, Suppl. 2, p. 669-73, May, 2002.

SKLAR, C. A. *et al.* Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 87, n. 7, p. 3136-41, Jul 2002.

SKLAR, C. A. Growth Hormone Treatment: Cancer Risk. **Horm Res**, Basel, v. 62, Suppl. 3, p. 30-34, Oct. 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias. Detecção, Avaliação e Tratamento. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 67, p. 1-16, 1996.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de

Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 77, supl. III, 2001.

SPENCER, C. A. *et al.* Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays. **J. Clin. Endocrinol. Metab**, Bethesda, v. 76, n. 2, p. 494 – 98, Feb. 1993.

SPOUDEAS, H. A.; SARAN, F.; PIZER, B. A Multimodality Approach to the Treatment of Craniopharyngiomas Avoiding Hypothalamic Morbidity: A UK Perspective. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 447-451, Apr. 2006.

SRINIVASAN, S. *et al.* Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 89, n. 1, p. 81-6, Jan. 2004.

SWERDLOW, A. J. *et al.* Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 85, n. 12, p. 4444-49, Dec. 2000.

SWERDLOW, A. J. *et al.* Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. **Lancet**, London, v. 360, n.9329, p. 273-77, Jul. 2002.

SZEIFERT, G. T. *et al.* Pathological Characteristics of Surgically Removed Craniopharyngiomas: Analysis of 131 Cases. **Acta Neurochir**, New York, v. 124, p. 139-143, 1993.

TAKAHASHI, H.; YAMAGUCHI, F.; TERAMOTO, A. Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in children. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 701-704, Aug. 2005.

THOMPSON, D.; PHIPPS, K.; HAYWARD, R. Craniopharyngioma in childhood: our evidence-based approach to management. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 660-668, Aug. 2005.

TSANG, W. Y. Only Adamantinomatous but Not Papillary Type of Craniopharyngioma is Associated with [beta]-Catenin Mutation. **Adv Anat Pathol**, v. 11, n. 4, p. 223, Jul. 2004.

ULFARSSON, E. *et al.* Gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas: long-term results in the first Swedish patients. **J Neurosurg**, Pittsburgh, v. 97, Suppl. 5, p. 613-22, Dec. 2002.

ULFARSSON, E. *et al.* Expression and Growth Dependency of the Insulin-Like Growth Factor I Receptor in Craniopharyngioma Cells: A Novel Therapeutic Approach. **Clin Cancer Res**, Philadelphia, v. 11, n.13, p. 4674-4680, Jul. 2005.

VAN EFFENTERRE R.; BOCH A. L. Craniopharyngioma in adults and children: a study of 122 surgical cases. **J Neurosurg**, Pittsburgh, v. 97, n. 1, p. 3-11, Jul. 2002.

VAN TIJN, D. A.; DE VIJLDER, J. J. M.; VULSMA, T. Role of the Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Test in Diagnosis of Congenital Central Hypothyroidism in Infants. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.93, n. 2, p. 410-19, Feb. 2008.

VERHELST, J. *et al.* Baseline characteristics and response to 2 years of growth hormone (GH) replacement of hypopituitary patients with GH deficiency due to adult-onset craniopharyngioma in comparison with patients with nonfunctioning pituitary adenoma: data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 90, n. 8, p. 4636-43, Aug. 2005.

VINCHON, M.; DHELLEMMES, P. Craniopharyngiomas in children: recurrence, reoperation and outcome. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, Sep. 2007.

WABER, D. P. *et al.* Everyday Cognitive Function After Craniopharyngioma in Childhood. **Pediatr Neurol**, Chippewa Falls, v. 34, p.13-19, Jan. 2006.

WANG, K. *et al.* Origin of Craniopharyngiomas: implication on the growth pattern. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 628-634, Aug. 2005.

WEINER, H. L. *et al.* Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. **Neurosurgery**, Tübingen, v. 35, Suppl. 6, p. 1001-1010, Dec. 1994.

WEINZIMER, S. A. *et al.* Serum IGF-1 and IGFBP-3 concentrations do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 51, n. 3, p.339-345, Sep. 1999.

XU, J. *et al.* Expression of Human MCM6 and DNA Topo II α in craniopharyngiomas and its correlation with recurrence of the tumor. **J Neurooncol**, v. 83, n. 2, p. 183-189, Jun. 2007.

YAMADA, Y.; HARAOKA, J.; AKIMOTO, J. Ectopic Recurrence of Craniopharyngioma – Case Report. **Neurol Med Chir**, Tokyo, v. 46, n. 12, p. 598-600, Dec. 2006.

ZIMMET, P. *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents. **The Lancet**, London, v. 369, p. 2059-61, Jun. 2007.

ZONA, G.; SPAZIANTE, R. Management of Cystic Craniopharyngiomas in Childhood by a Transsphenoidal Approach. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 19, Suppl. 1, p. 381-388, Apr. 2006.

ZUCCARO, G. Radical resection of craniopharyngioma. **Childs Nerv Syst**, Berlin/Heidelberg, v. 21, p. 679-690, Aug. 2005.

ANEXOS

**ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM
SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ**



Curitiba, 30 de novembro de 2006.

Ilmo (a) Sr. (a)
Roberta Savaris Dondoni
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "CRANIOFARINGEOMA NA INFÂNCIA: SINAIS E SINTOMAS E ALTERAÇÕES HORMONAIS ANTES E APÓS O TRATAMENTO", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 28 de novembro de 2006. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0166.0.208.091-06
Registro CEP: 1326.174/2006-11

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 30 de maio de 2007.

Atenciosamente,



Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR



Curitiba, 19 de junho de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)
Roberta Savaris Dondoni
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** (alterado para permissão de nova coleta de amostra de sangue – teste oral de tolerância à glicose) referente ao Projeto de Pesquisa intitulado "CRANIOFARINGEOMA NA INFÂNCIA: SINAIS E SINTOMAS E ALTERAÇÕES HORMONAIS ANTES E APÓS O TRATAMENTO", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0166.0.208.091-06
Registro CEP: 1326.174/2006-11

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to be "RT", written over a horizontal line.

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2 – PROTOCOLO DE PACIENTES COM CRANIOFARINGEOMA

PROTOCOLO CRANIOFARINGEOMA

Nome: _____

Registro HC: _____

Sexo: ☐ F ☐ M

Pai/Mãe: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

DN: ____/____/____ 1ª consulta: ____/____/____ Idade: _____

Diagnóstico do TU: ____/____/____ Idade: _____ Local: _____

Manifestação inicial que levou ao Diagnóstico:

☐ Cefaléia ☐ Alteração da visão ☐ Vômitos ☐ Poliúria / polidipsia
☐ Diminuição do Crescimento ☐ Outros _____

Tempo entre os sintomas e o diagnóstico:

☐ Menos de 6 meses ☐ 6 a 12 meses ☐ mais de 1 ano

Tamanho do tu/laudo de TAC/RM (anotar se invasão supra-selar ou outra
observação)

Localização do Tumor: ☐ Selar ☐ Supra-selar

Anatomia Patológica: ☐ Sim ☐ Não

Tipo Histológico: ☐ Adamantinomatoso ☐ Papilar ☐ Misto
☐ Não classificado

Tratamento (se ressecção cirúrgica total ou não, quantas intervenções e datas, se QT ou RxT, tentar colocar medicações e doses, tipo de RxT e datas. Anexar laudos)

Cx ☐ _____

RxT ☐ _____

Dose: _____

QT ☐ _____

Presença de tumor residual: ☐ Sim ☐ Não

- Confirmado por: ☐ descrição cirúrgica ☐ laudo de exame de imagem

Complicações relacionadas ao tratamento:

- Alteração de Visão após o tratamento: ☐ Sim ☐ Não

Se sim, campimetria : _____

Deficiências Hormonais (anotar exames no verso. Se GH - anotar idade, tipo de teste e pico de GH)

1. No diagnóstico: Investigação? ☐ Sim ☐ Não

☐ GH ☐ TSH ☐ ACTH ☐ FSH/LH ☐ ADH ☐ Prolactina

2. Durante/Após o tratamento:

☐ GH ☐ TSH ☐ ACTH ☐ LH/FSH ☐ ADH ☐ Prolactina

Deficiência de ADH surgida somente após reposição de Cortisol: ☐ Sim ☐ Não

Reposição Hormonal: ☐ Sim ☐ Não

- GH: ☐ Sim ☐ Não _____

- LT4 ☐ Sim ☐ Não _____

- Cortisol: ☐ Sim ☐ Não _____

- E / Testos: ☐ Sim ☐ Não _____

- DDAVP: ☐ Sim ☐ Não _____

- Outras Medicamentos: (período de uso, doses, efeitos colaterais, observações):

Recidiva da Doença: ☐ Sim ☐ Não

☐ pós Cirurgia ☐ Pós Cirurgia + Radioterapia ☐ Pós Radioterapia

☐ Outros

Tempo entre Recidiva após o tratamento:

☐ menos de 6 meses ☐ 6 meses a 1 ano ☐ mais de 1 ano

Crescimento sem GH: ☐ Sim ☐ Não

- Hiperfagia: ☐ Sim ☐ Não

- Obesidade antes do tratamento ☐ Sim ☐ Não

- Obesidade após o tratamento ☐ Sim ☐ Não

- Sangue estocado: ☐ Sim ☐ Não

GH (Responder apenas se feita reposição com GH)

1. Presença de Tumor Residual: ☐ Sim ☐ Não

2. Tempo entre tratamento do tumor e início da Reposição com GH:

☐ Menos de 6 meses ☐ 6 meses ☐ 1 ano _____

4. Efeitos Colaterais:

- Recidiva de tumor em uso de hGH: ☐ Sim ☐ Não

Se sim: Tempo entre uso de hGH e recidiva de doença: _____

- Surgimento de novo tipo de tumor: ☐ Sim ☐ Não

Se sim: Tempo entre uso de hGH e surgimento do novo tumor: _____

- Pseudo-tumor cerebral: ☐ Sim ☐ Não

- Dor nos membros: ☐ Sim ☐ Não

- Necrose avascular de cabeça de fêmur ☐ Sim ☐ Não

- Deslocamento de epífise: ☐ Sim ☐ Não

Dados Antropométricos:

Altura pai: _____ Altura mãe: _____ Irmão (s): _____

História Familiar de Tumor: ☐ Sim ☐ Não

Tipo de tumor: _____

[illegible]

Laboratório:

Colesterol_____

Triglicer._____

LDL_____

HDL_____

Glicemia_____

Na_____

K_____

Insulina_____

HbA1c_____

DEXA_____
